FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

103

Intérêt de la vitamine B 12 marquée dans le diagnostic des anémies

Travail de la clinique médicale thérapeutique
PROFESSEUR JEAN OLMER

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 13 Juillet 1959

par

SAVOYE Maurice André Marcel

Né le 27 Décembre 1932 à Ferryville (Tunisie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. OLMER, Président ; ROUX ; MOUREN ; DEVIN ; ESCARRAS — assesseurs.

1959
IMPRIMERIE DUPIN
5, Rue Michel-de-Bourges
Toulon

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547027_0016

INTÉRÊT
DE LA
VITAMINE B 12
MARQUÉE
AU
COBALT 60
DANS LE
DIAGNOSTIC
DES
ANÉMIES

Travail
de la Clinique Médicale Thérapeutique
Professeur JEAN OLMER

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Intérêt de la vitamine B 12 marquée dans le diagnostic des anémies

Travail de la clinique médicale thérapeutique
PROFESSEUR JEAN OLMER

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 13 Juillet 1959

par

SAVOYE Maurice André Marcel

Né le 27 Décembre 1932 à Ferryville (Tunisie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. OLMER, Président ; ROUX ; MOUREN ; DEVIN ; ESCARRAS ; assesseurs.

1959
IMPRIMERIE DUPIN
5, Rue Michel-de-Bourges
Toulon

Personnel Enseignant

Doyen : G. MORIN — **Assesseur :** J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — **Bibliothécaire :** Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de stomatologie	MARONNAUD
Clinique urologique	N...
Endocrinologie médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD

Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBCULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

M. ROUX — M. MOURGUE

Maîtres de conférences agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
RÉBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
HENRY
IMBERT
LAVAL
LENA
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie	ZWIRN

Chargé des fonctions d'agrégé

Clinique des maladies nerveuses	BOUDOURESQUES
Clinique de stomatologie	LACHARD

Agrégé chargé d'enseignement

Dermatologie	TEMIME

— A LA MEMOIRE DE MON PERE

— A MA FEMME

— A MA MERE

— A MES BEAUX-PARENTS

— A MES PARENTS

— A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Jean OLMER

Professeur de Clinique médicale thérapeutique.

Il nous a fait le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous avons suivi ses cours pendant trois ans durant lesquels il nous guida dans la découverte du malade.

Qu'il veuille bien trouver dans cet ouvrage l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur ROUX.

En le remerciant très vivement pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués pendant la réalisation technique de ce travail et le bienveillant intérêt qu'il a voulu nous manifester.

Monsieur le Professeur agrégé MOUREN.

En le remerciant du judicieux enseignement qu'il nous a dispensé lors de nos études, tant à la Faculté qu'à la Clinique médicale thérapeutique.

Monsieur le Professeur agrégé DEVIN.

dont nous avons apprécié au cours de nos études médicales l'enseignement clair et précis. Qu'il en soit remercié.

A Monsieur le Docteur ESCARRAS
Chirurgien des Hôpitaux de Toulon.

En témoignage de notre gratitude pour l'intérêt qu'il nous a manifesté.

A Monsieur le Docteur M. MONGIN

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a aidé dans l'élaboration de ce travail avec une grande bienveillance.

Nous lui en sommes reconnaissant.

A Monsieur le Docteur CARBONEL

Médecin des Hôpitaux de Toulon.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur AUBERT.

Médecin des Hôpitaux de Toulon.

Avec notre respectueuse gratitude.

Aux Médecins Chirurgiens et Spécialistes des Hôpitaux de Toulon.

Généralités sur la Vitamine B 12 et son rôle dans l'organisme

Depuis Biermer, le tableau clinique de l'anémie pernicieuse a été considérablement enrichi, son aspect hématologique, digestif et neurologique sont actuellement bien fixés. Par contre, sa pathogénie a été totalement remaniée au cours des trois dernières décades et ne cesse de provoquer actuellement de très nombreuses recherches.

On peut considérer aujourd'hui le biermérien comme un isolé spécifique de son « environnement alimentaire ».

En effet, cette affection ne se développerait pas « si l'organisme du sujet atteint pouvait effectuer le transport quotidien de seulement un millionième de gramme de vitamine B 12 au travers d'une fraction de millimètre de muqueuse intestinale, jusque dans son milieu intérieur ».

Deux équipes de chercheurs anglo-saxons, RICKES aux Etats-Unis, et El. SMITHS en Grande-Bretagne, parvenaient à isoler en 1938, à partir du foie, une substance extrêmement active (agissant à la dose du millième de milligramme) dans le traitement de la maladie de Biermer.

Il est à noter que déjà MINOT et MURPHY, en 1927, suivant l'hypothèse émise par WHIPPLE, mettaient en valeur de grandes possibilités thérapeutiques « d'une diète spéciale » et surtout le rôle antipernicieux spécifique du foie ingéré à haute dose.

Le principe actif du foie isolé sous le nom de Vitamine B 12 par purification des extraits hépatiques (avec un rendement extrêmement faible de l'ordre de 25 milligrammes pour une

tonne d'organe frais) est une substance cristallisable, remarquable par sa couleur rouge, couleur due au cobalt, d'où le nom de cyanocobalamine sous lequel SMITHS l'individualisa.

Il existe divers dérivés chimiques de la cyanocobalamine. Le plus important est l'hydroxycobalamine, parfois appelé Vitamine B 12 a ou Vitamine B 12 b, les Vitamines B 12 c et B 12 d sont des sous-produits de la fabrication de la streptomycine, mais jouissent des mêmes propriétés physico-chimiques et surtout physiologiques.

CYCLE METABOLIQUE

L'organisme humain ne synthétisant pas la Vitamine B 12, cette synthèse s'effectue dans la nature par des bactéries des champignons et des algues. Les herbivores sont capables d'assimiler la Vitamine B 12 produite par les bactéries au niveau de leur tube digestif et les carnivores semblent s'approvisionner en dévorant les herbivores.

Pour l'homme, les sources principales en cyanocobalamine sont la viande, le poisson, le lait et les œufs. L'absorption se fait au niveau du duodénum et du haut jejunum.

Cette absorption est liée à la présence dans le suc gastrique du sujet normal d'une secrétion spécifique appelée facteur intrinsèque qui conditionne, par sa présence, le franchissement de la muqueuse digestive et la répartition du facteur extrinsèque ou Vitamine B 12 dans l'économie générale de l'individu.

MINOT et MURPHY les premiers, et plus tard W. B. CASTLE, constataient que l'achylie pouvait précéder de longtemps l'apparition de l'anémie chez les biermériens. Ils entrevoyaient déjà une corrélation possible entre ces deux symptômes, déficience de la sécrétion gastrique et anémie. Le manque de facteur anti-pernicieux pouvant être secondaire à des manifestations digestives relevant de l'achylie.

Formé essentiellement chez l'homme par le fundus et la région cardiaque de l'estomac et accessoirement par la région pylorique, le facteur intrinsèque se présente comme une substance à grosse molécule de nature vraisemblablement protidique.

Cependant, on n'a pu encore individualiser au niveau de la muqueuse gastrique les cellules responsables de la sécrétion de ce facteur intrinsèque.

Le facteur intrinsèque est thermolabile, non dyalisable, non ultrafiltrable, résiste à l'action des alcalis et peut être longtemps conservé à la température de 5° centigrades.

Longtemps considérés comme un enzyme, les travaux de GLASS, LATNER, UNGLEY, paraissent avoir établi que le facteur intrinsèque est une muco-protéine.

On identifie actuellement la Vitamine B 12 au facteur extrinsèque de CASTLE et au principe anti-pernicieux.

Le facteur intrinsèque n'intervient pas directement dans la formation du principe antipernicieux, mais l'hypothèse la plus favorable quant au rôle du facteur intrinsèque est celle de son intervention dans l'absorption intestinale de la Vitamine B 12.

La nature exacte de cette intervention et ses limites ne sont d'ailleurs pas nettement connues.

La quantité de Vitamines B 12 absorbée est proportionnelle à la quantité de facteur intrinsèque donnée jusqu'à un certain taux au delà duquel l'absorption n'augmente pas et paraît être bloquée.

Après son absorption intestinale, la Vitamine B 12 est stockée au niveau du foie, d'où elle sera utilisée au fur et à mesure des besoins, besoins qui sont d'ailleurs extrêmement minimes.

En effet, on peut chiffrer le besoin quotidien en Vitamine B 12 de l'homme à 1 gamma.

FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA VITAMINE B 12

La Vitamine B 12 exerce une action non seulement sur la croissance des organismes inférieurs, mais encore sur celle des organismes supérieurs, et même sur la croissance de l'enfant. Aussi, a-t-on pu envisager que la Vitamine B 12 représentait le « facteur des protéines animales » connu depuis longtemps, mais non encore identifié.

On doit rapprocher cette action sur la croissance de la propriété dont jouit la Vitamine B 12 vis-à-vis des acides aminés dont elle abaisse le taux dans le sang après administration.

Il faut aussi signaler l'action lipotrope et hépatoprotectrice de la vitamine B 12 contre la dégénérescence parenchymateuse graisseuse du foie provoquée par le tétrachlorure de carbone chez le cobaye.

Action hématologique.

La Vitamine B 12 intervient dans la synthèse de la protoporphyrine libre des hématies et dans la transformation de l'acide folique en acide folinique, cet acide étant le dérivé actif de l'acide folique.

Enfin, la Vitamine B 12 intervient dans la synthèse de la thymidine, substance jouant un rôle important dans l'édification du noyau des cellules.

Mais c'est surtout chez le sujet atteint d'anémie de Biermer que l'on peut juger de l'action de la cyanocobalamine.

La Vitamine B 12, administrée dans ce cas, même à faibles doses, normalise la formule médullaire en 48 à 72 heures, la crise réticulocytaire se déclanche entre le quatrième et le septième jour. Le taux de l'hémoglobine et le nombre des érythocytes s'élèvent après 15 jours et reviennent à la normale en 4 à 6 semaines.

On a pu noter une certaine proportionnalité entre le logarithme de la quantité de Vitamine B 12 administrée et l'augmentation des érythocytes.

Techniques d'exploration par la Vitamine B 12 marquée au Cobalt 60

L'importance de la Vitamine B 12 dans l'hématopoièse a incité les chercheurs, dès la découverte de ce corps, à en évaluer le rôle précis dans des cas cliniques d'anémie.

On s'est adressé tout d'abord à des techniques microbiologiques de dosage : dans le sérum sanguin où le taux normal est inférieur à 100 milligammas par litre (MOLLIN et ROSS-WOLFF), et même dans le foie prélevé par ponction biopsie (taux moyen de 800 milligammas par gramme d'après WOLFF).

Ces méthodes, exprêmement sensibles, sont délicates et ne peuvent être employées dans des recherches de routine.

Les épreuves à la B 12 marquée par contre sont d'un emploi plus commode et permettent de suivre à la trace le métabolisme de la Vitamine B 12 et d'en repérer les anomalies.

Nous nous proposons de pratiquer, chez des sujets atteints de syndrome anémique d'étiologies diverses, une épreuve d'absorption de Vitamine B 12 marquée au Cobalt 60.

Différentes techniques sont utilisables :

1.) Une mesure de l'élimination fécale de la Vitamine B 12 administrée *per os*.

2.) Une évaluation de l'élimination urinaire de la Vitamine marquée après ingestion buccale accompagnée ou sui-

vie d'une injection parentérale de Vitamine B 12 ordinaire ayant pour but de saturer le foie du sujet soumis à l'expérience.

3.) En mesurant la radioactivité hépatique après absorption buccale de la Vitamine.

4.) Enfin, en mesurant la radioactivité du sérum après administration par voie buccale de Vitamine marquée de haute activité spécifique.

De ces différentes méthodes, nous ne retiendrons que celle de l'élimination urinaire et celle de la mesure de la radioactivité hépatique.

PREPARATION DE LA VITAMINE B 12 MARQUEE

La première forme de la Vitamine B 12 marquée est celle de la cyanocobalamine au cobalt 60. Mais, la période particulièrement longue du cobalt 60 (5 ans), en limite les applications et surtout la possibilité de renouveler aussi fréquemment qu'il serait nécessaire les examens à pratiquer chez un même sujet.

C'est pourquoi les auteurs se sont appliqués à préparer des Vitamines B 12 marquées aux isotopes 56, 57 et 58 du Co dont les périodes varient de deux ans et demi à soixante-douze jours.

Hélas, dans les conditions présentes de ce travail, il ne nous a pas été possible de nous procurer ces produits qui auraient eu, outre l'avantage de leur période plus courte, celle d'une activité spécifique plus grande.

La Vitamine B 12 marquée est obtenue par biosynthèse en incorporant le Co, radioactif dans le milieu de culture du *Streptomyces Griseus* car il ne peut être pratiqué d'échange chimique sur la molécule de cyanocobalamine et l'irradiation directe de la Vitamine cristallisée au moyen de neutrons ne lui confère qu'une très faible activité spécifique.

Les sels de Co, radioactif sont mis en milieu pratiquement dépourvu de Co, soumis à la fermentation par le *Streptomyces Griseus*.

La nécessité d'obtenir une haute activité spécifique et une efficacité de conversions satisfaisante oblige à utiliser des taux limites de Co. conduisant à des titres faibles, ce qui rend beaucoup plus difficile la purification.

La vitamine B 12 marquée est purifiée par chromatographie, puis cristallisée.

TECHNIQUES D'EXPLORATION UTILISEES :

1. — Mesure de l'excrétion fécale de radioactivité.

Cette méthode, mise au point par HEINLE et ses collaborateurs, puis reprise par divers autres chercheurs, est celle qui se prête le mieux, semble-t-il, à l'étude quantitative de l'absorption. Mais, les difficultés de sa mise en train, l'importance de l'appareillage nécessaire et la longue durée de l'examen, nous ont fait rejeter cette technique.

Après la prise orale de la Vitamine B 12 marquée, le sujet ayant été mis au jeûne, préalablement, il faut recueillir toutes les selles pendant une durée variable, suivant l'individu, de trois à sept jours ; l'homogénéisation, la dessication, puis la réduction en cendres des fécès sont autant de raisons pour lesquelles nous avons préféré éliminer cette technique.

D'autre part, il faut soumettre les résidus au comptage d'une batterie de compteurs à scintillation. MOLLIN et SMITH ont utilisé des compteurs ayant 32 ou même 64 tubes montés en parallèle. Nous ne disposons pas d'un appareillage de cette importance.

2. — Radioactivité du sérum après administration de vitamine B 12 radioactive par voie buccale.

Les variations de la concentration du sérum en Vitamine B 12 après administration par voie buccale d'une dose physiologique unique de vitamine sont trop faibles pour être jugées par dosages microbiologiques. Les auteurs anglo-saxons ont étudié les variations significatives de la radioactivité sérique suivant l'administration par voie orale de doses de 1 à 2 gammas de cyanocobalamine marquée au Cobalt 56 de haute activité spécifique.

La radioactivité d'échantillon de 10 Ml de sérum et mesurée au moyen d'un compteur à scintillations de type annulaire.

La radioactivité sérique n'augmente pas au cours des trois premières heures après l'administration de la dose. puis elle atteint un maximum de huitième heure à la douzième heure et décroît ensuite lentement pendant quelques jours.

Quand cette dose est donnée à des malades atteints d'anémie pernicieuse, il n'apparaît pas de radioactivité dans le sérum.

Quand la même dose est donnée au même malade en même temps qu'une source appréciable de « facteur intrinsèque », les variations de la radioactivité sérique sont identiques à celles observées chez des sujets normaux.

La radioactivité du sérum après de telles doses paraît être semblable, que les patients atteints d'anémie pernicieuse soient en période de rémission, ou en période de rechute.

Les études et les recherches par cette méthode en sont encore à un état préliminaire, mais on peut utiliser cette technique aussi bien pour mettre en évidence une diminution de l'absorption de Vitamine B 12, que pour chercher les facteurs modifiants cette absorption et la répartition ultérieure de la Vitamine.

3. — Technique urinaire d'exploration pour la vitamine B 12 marquée.

La Vitamine B 12 Cobalt 60 nous est livrée en tubes de verre scellés. Chaque tube contenant une assez grande quatité de produit.

Le premier temps est donc de fragmenter la quantité initiale de Vitamine B 12 Co 60 en un certain nombre d'échantillons par mise en solution des cristaux dans du sérum physiologique.

Cette solution est divisée en un nombre de parts égales en volume et en radioactivité.

L'une de ces doses nous servira d'étalon et sera mise en solution dans un récipient de même type que ceux utilisés pour le comptage de la radioactivité des urines recueillies en vingt-quatre heures.

Nous opérons avec des bocaux à urine de modèle standard d'une contenance de deux litres.

Les autres doses seront administrées aux malades à explorer.

L'exploration de ces malades se fera suivant la technique de RABINER et SCHILLING.

On fait absorber par voie orale la dose test de Vitamine B 12 Co. 60 et, par voie intra-musculaire, on administre une dose saturante de Vitamine B 12 ordinaire de 1.000 gammas (cette dose ayant pour but de saturer le foie du sujet et de permettre ainsi l'élimination urinaire de la Vitamine B 12 marquée).

Chez le sujet normal, secrétant des facteurs intrinsèques, il y aura passage de la Vitamine B 12 Co. 60 du tube digestif dans le sang, le foie étant saturé par la Vitamine B 12 ordinaire. La Vitamine radioactive se répartira dans l'organisme du sujet qui en éliminera, par voie urinaire, de 10 à 20 %. (SCHILLING admet une variation de 4 % à 30 % suivant les sujets).

Chez les biermériens présentant un défaut d'absorption intestinale, l'élimination urinaire est nulle.

Dans l'application personnelle de cette technique, nous avons choisi de pratiquer une deuxième injection intra-musculaire de 1.000 gammas de Vitamine B 12 ordinaire 3 heures après la prise orale de la B 12 marquée.

Evaluation de la radioactivité des urines émises par le sujet en 24 heures.

Après avoir soigneusement recueilli les urines pendant 24 heures, nous complétons le volume à deux litres dans le bocal avec de l'eau. Ce récipient étant identique à celui où a été mise la solution de Vitamine B 12 Co. 60, nous veillons à ce que les hauteurs de liquide dans les deux bocaux soient les mêmes.

Ceci de façon à ne pas faire varier la distance de la source de rayonnement au compteur, car l'intensité du rayonnement est inversement proportionnelle au carré de la distance.

Nous observons une distance fixe du plan du fond du bocal à la membrane du tube du compteur à scintillations, distance fixée à 35 cm. la hauteur du liquide dans les deux bocaux étant la même, nous avons une distance fixe entre la source émettrice et la membrane du compteur.

Nous effectuons des comptages sur des temps égaux, l'appareil étant muni d'une minuterie. Dans l'expérience actuelle, nous comptons sur deux fois six minutes, six minutes étant le maximum de la minuterie.

Il nous faut tenir compte, dans nos calcul, du bruit de fond de l'appareil qui est variable et doit être évalué lors de chaque manipulation.

Le bruit de fond doit être retranché du chiffre des différents comptages pour estimer la radioactivité réelle des échantillons et celle de la dose étalon.

— *Dans un premier temps :*

Nous estimons la valeur du bruit de fond en comptant les impacts enregistrés par l'appareil durant la fraction de temps choisi.

— *Dans un deuxième temps :*

Nous évaluons la radioactivité de la dose Vitamine B 12 Co. 60 administrée.

Cette dose est placée dans les mêmes conditions que les urines recueillies dans 24 heures, c'st-à-dire qu'elle est mise en solution dans le même volume que les urines, soit deux litres, en veillant surtout à ce que les surfaces liquidiennes soient à la même hauteur.

La différence des résultats enregistrés par l'appareil, dans ce cas et lors de l'évaluation du bruit de fond (celui-ci s'estimant

sur le même intervalle de temps, le compteur fonctionne à vide), nous donne la valeur de l'activité radioactive de la dose administrée.

En procédant de même pour le comptage de la radioactivité des urines, toujours en ayant soin de soustraire la valeur du bruit de fond de l'appareil, nous apprécions l'intensité du rayonnement émis par la quantité de Vitamine B 12 marquée éliminée dans les urines de 24 heures.

Il faut noter qu'il importe de veiller à ce que l'axe des récipients utilisé au cours de la manipulation soit fidèlement repéré sur la base de l'appareil de façon à ne pas faire varier la distance de la source émettrice à la membrane du compteur.

CRITIQUE DE LA TECHNIQUE URINAIRE D'ELIMINATION DE LA VITAMINE B 12 Co 60

Dans les premiers temps de nos explorations par la Vitamine B 12 Co 60, nous administrions des doses pondéralement importantes de produit (10 gammas, soit 0,5 microcuries et 10 gammas, soit 5 microcuries).

Nous avons été frappés alors par la faiblesse de l'élimination urinaire des sujets normaux soumis à l'épreuve : 5 % et 6 %. Résultats qui étaient loin de ceux admis comme physiologiques par les auteurs de la méthode.

Nous avions été tenus de faire ingérer aux sujets des doses aussi importantes parce que nous ne disposions, à l'époque de ces manipulations, que d'un compteur à cloche de très faible sensibilité et de Vitamine B 12 marquée ayant une faible activité spécifique de 0,5 microcurie par gamma.

Devant l'insuffisance de l'élimination urinaire de Vitamine B 12 Co. 60 par des individus normaux, nous devions admettre plusieurs causes d'erreurs possibles :

1.) Une mauvaise adaptation du matériel à la technique : compteur à cloche ayant une trop grande inertie, peu sensible. Nous devions d'ailleurs utiliser par la suite un compteur à scintillation beaucoup mieux adapté à la méthode.

2.) Une Vitamine B 12 Co. 60 valable au point de vue radioactif, mais d'une activité physiologique contestable. Ceci est extrêmement difficile à contrôler car si nous pouvons être certain de l'activité spécifique du produit, il n'en est pas de même pour son intérêt en tant que Vitamine.

Cependant, nous devons mettre en évidence qu'ultérieurement, la Vitamine B 12 Co. 60 dont nous avons disposé nous a donné entière satisfaction.

3.) Enfin, il faut tenir compte de l'hypothèse émise par GLASS, BOYD et STEVENSON, selon laquelle le taux de l'absorption intestinale de la Vitamine B 12 est inversement proportionnelle à la quantité de cyanocobalamine administrée.

La courbe d'absorption marque un sommet pour une dose de l'ordre de 0,5 micro gramme, dose pour laquelle l'absorption atteint 90 à 95 % de la quantité ingérée.

Si on augmente la dose, on assiste à une diminution de l'absorption suivant une courbe hyperbolique ; si bien qu'avec une dose de 50 microgrammes il n'y a plus que 3 % de la dose fixée au niveau du foie.

Les auteurs anglo-saxons suggèrent qu'il existe, en plus du facteur intrinsèque de Castle, un accepteur de Vitamine B 12 au niveau de la muqueuse intestinale, substance hypothétique dont le rôle serait analogue à celui de l'apoferritine dans le métabolisme du fer.

Cette théorie est critiquable, car la quantité de Vitamine B 12 absorbée est en partie déterminée par la quantité de facteur intrinsèque secrétée au moment où la dose est administrée, puisqu'il est possible d'augmenter la quantité de Vitamine absorbée à partir d'une dose unique, chez des témoins, soit par administration de carbachol, produit qui semble jouir de la propriété de stimulant électif de la sécrétion du facteur intrinsèque, soit en associant à la dose de Vitamine une source efficace de facteur intrinsèque.

Il est probable qu'un blocage intestinal partiel de l'absorption de la Vitamine B 12 puisse exister, mais la preuve d'un tel blocage chez des sujets normaux n'a pas encore été faite.

L'absorption de la Vitamine semble être moins forte chez les malades atteints d'infection et on a indiqué que cette absorption était peut-être aussi diminuée chez les personnes âgées.

Certains malades, atteints d'atrophie gastrique, absorbent moins de Vitamine B 12 que les sujets normaux ; mais, chez d'autres, l'absorption a une valeur normale.

TECHNIQUE DEFINITIVE D'EXPLORATION URINAIRE

Nous avons légèrement modifié la technique des auteurs anglo-saxons en opérant d'après la méthode suivante :

Nous administrons au sujet à explorer UN ml de solution de Vitamine B 12 Co. 60, soit 1,2 gamma du produit, soit UN microcurie de B 12 marquée.

Cette dose est mise en solution dans un verre avec vingt mls d'eau bidistillée, nous la présentons ensuite au malade.

Après la prise orale du produit, nous faisons une injection intra-musculaire de 1.000 gammas de Vitamine B 12 ordinaire au sujet, injection que nous répétons trois heures après.

A partir du moment où le sujet, soumis à l'épreuve, a ingéré la dose de Vitamine marquée, nous recueillons soigneusement toutes les urines émises et c'est sur cette quantité d'urine que porterons nos comptages et nos calculs, selon la technique précédemment exposée.

EVALUATION DU POURCENTAGE D'ELIMINATION DE LA VITAMINE B 12 Co 60 PAR DES SUJETS NORMAUX SOUMIS A LA TECHNIQUE DE SCHILLING

Avant d'envisager une exploration de malades atteints d'anémie, par la méthode d'élimination urinaire de la Vitamine B 12 marquée, il nous faut nous familiariser avec la technique en l'appliquant à des sujets normaux choisis comme témoins.

Pour cela, nous avons choisi trois sujets ne présentant aucune affection hématologique, aucun trouble digestif, fonctionnel ou physique, en particulier par d'anachlorhydrie gastrique (4.3422, 4.3390, 4.3407).

A deux de ces sujets choisis comme témoins, nous donnons 1.5 gamma (un gamma et demi) de Vitamine B 12 Co. 60, cor-

Au troisième, 10 (dix gammas de B 12 marquée, soit environ 6.5 microcuries.
respondant à un microcurie de substance radioactive.

Nous avons choisi de telles doses afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'absorption intestinale et secondairement l'élimination urinaire du produit sont inversement proportionnelles à la masse de Vitamine B 12 ingérée.

Nous avons opté pour la dose de 1.5 gamma, dans le premier cas, parce qu'elle équivaut à un microcurie de substance radioactive : quantité physiologiquement admissible, sans risques excessifs, malgré la longue période de cinq ans du Co. 60, et cependant suffisamment active pour nous permettre une estimation valable du taux d'élimination du produit dans les urines.

Nous devons signaler que de telles doses peuvent permettre une répétition assez fréquente des examens sans nuire aux malades soumis à l'épreuve.

Nous pratiquons aussi, chez ces témoins, l'injection de deux doses saturantes de mille gammas de Vitamine B 12 ordinaire à trois heures d'intervalle ; la première étant faite en même temps que l'administration orale de la Vitamine B 12 marquée.

Nous procédons, au cours de nos manipulations, selon la technique décrite précédemment :

1.) En appréciant le bruit de fond de l'appareil.

2.) En comptant les différentes doses administrées (1,5 gamma, 1 microcurie ; 10 gammas, 6,5 microcuries), doses en solution dans les mêmes conditions d'expérience que les urines recueillies en 24 heures.

3.) En évaluant la radioactivité des urines.

Enfin, de la valeur des comptages des deux doses et de celle des urines nous retranchons le bruit de fond de l'appareil.

Nous pouvons alors évaluer le rapport existant entre la radioactivité réelle des urines et celle des doses de Vitamine marquée administrées aux sujets.

Nos comptages portent sur une durée de six minutes.

	COMPTAGE BRUT	RADIOACTIVITÉ REELLE	RESULTATS
Bruit de fond	52.100		
Dose de un mi-cu	10.800	8.700	
Dose de 6,5 mi-cu	50.300	48.200	
H. 3390.....	5.950	3.850	8 %
H. 3407.....	3.860	1.760	20 %
H. 3447.....	3.200	1.100	12 %

Nous remarquons que le sujet témoin ayant reçu dix gammas de B 12 marquée n'a éliminé en 24 heures que 8 % du produit dans ses urines.

Ce pourcentage d'élimination est inférieur à celui avancé par les auteurs anglo-saxons SCHILLING. RABINER. MOLLIN et BAKER, qui est de 11 à 30 %.

Les deux sujets à qui nous avons fait ingérer un gamma et demi de B 12 Co. 60 ont éliminé. eux. 12 % et 20 % du produit.

Il semble donc que nous ayons intérêt à choisir de telles doses pour explorer nos malades.

Nous disposons d'ailleurs de cristaux de Vitamine marquée en tubes scellés, dosés à 10 microcuries, ayant une activité spécifique de 1 microcurie pour un (1,2 gamma).

Cette dose est fragmentée de façon à faire ingérer aux malades, soumis à l'épreuve, un microcurie, soit 1,2 gamma de B 12 Co. 60.

4. — Fixation hépatique de la vitamine B 12 radioactive.

L'étude de la fixation de la Vitamine B 12 Co. 60 au niveau du foie se pratique selon la technique de GLASS, en administrant *per os* une faible quantité de Vitamine marquée, quantité de l'ordre du gamma, soit un demi à un microcurie.

Après avoir attendu une semaine que l'intestin de ces sujets ait perdu toute radioactivité, nous mesurons à l'aide d'un compteur à scintillations la radioactivité hépatique de l'individu.

Pour cela, nous repérons les limites anatomiques du foie, la limite supérieure par la percussion, la limite inférieure au palper.

Sur la surface ainsi délimitée, nous individualisons sur la ligne mammelonnaire, sur la ligne axillaire moyenne et sur la ligne axillaire postérieure, des points situés au centre de la zone hépatique.

Avant l'absorption de la dose de vitamines B 12 marquée, nous procédons à un comptage hépatique au niveau des mêmes points et à la même distance de la paroi, soit cinq centimètres.

Ces comptages préalables se sont toujours montrés identiques à ceux enregistrés au moment de l'appréciation du bruit de fond de l'appareil. En effet, aucun de ces différents sujets n'avait jamais été précédemment soumis à une exploration radioactive quelle qu'elle soit.

Les comptages effectués aux divers points sont à peu près semblables, il ne semble pas y avoir de zone de fixation élective au niveau du foie des sujets.

A cette méthode qui est une méthode très fidèle et très fine d'étude de l'absorption de la Vitamine B 12 par l'intestin et de sa fixation au niveau du foie, on peut cependant faire le reproche qu'elle ne saurait renseigner sur le pourcentage de Vitamine B 12 fixée.

Cependant, les auteurs anglo-saxons GLASS et collaborateurs, ont pu mesurer la fixation hépatique de la Vitamine B 12 marquée en comparant la fixation de Vitamine B 12 Co. 58, administrée par la bouche et celle d'une dose équivalente administrée par voie parentérale.

ETUDE DE LA FIXATION HEPATIQUE DE LA VITAMINE B 12 Co 60

Il nous faut tout d'abord explorer des indivdus normaux afin de prendre possession de la technique à employer.

Pour l'étude de la fixation de la Vitamine B 12 Co 60 au niveau du foie, nous disposons d'un compteur à scintillation orientable qu'il est aisé de mettre au contact de la région hépatique des sujets à explorer.

Nous faisons allonger le témoin sur un lit prévu pour cet usage dans la salle d'examen, puis nous déplaçons le tube du compteur sur la surface hépatique du sujet soumis à l'expérience, en trois points choisis au milieu de la zone de projection pariétale du foie : l'un sur la ligne mammaire, l'autre sur la ligne axillaire moyenne, le dernier sur la ligne axillaire postérieure.

Les indications de l'appareil, en ces points, sont de 2.050, 2.100, 2.090 coups enregistrés pendant six minutes, temps qui est le maximum de la minuterie dont est pourvu l'appareil.

Dans un deuxième temps, nous évaluons le bruit de fond du compteur, toujours sur six minutes. Ce bruit de fond est de 2.100, donc très proche de 2.080, valeur moyenne du comptage hépatique précédemment effectué.

Cette méthode est appliquée chez un deuxième sujet normal et donne des résultats strictement comparables.

Nous pouvons affirmer que le foie de ces sujets est dépourvu de toute radioactivité.

Après avoir procédé à cette vérification, nous faisons absorber aux témoins la solution de Vitamine B 12 Co. 60. Cette dernière est obtenue en solubilisant les cristaux du produit, soit 10 microcuries de B 12 marquée ayant une activité spécifique de 1 microcurie pour 1.2 gamma, dans dix centimètres cubes de sérum physiologique.

Nous présentons à chaque témoin afin qu'il le boive un verre contenant 0.5 ml de la solution étendue de 20 ml d'eau bidistillée.

Chaque sujet ingère donc 0,5 microcurie de Vitamine B 12 Co 60, soit 0,6 gamma du même produit.

Une semaine plus tard, nous procédons à un nouveau comptage hépatique chez ces mêmes sujets, aux mêmes points que huit jours auparavant.

Nous obtenons les résultats suivants :

— pour le premier témoin : 4.550, 4.680, 4.730, soit une valeur moyenne de 4.650 ;

— pour le deuxième témoin : 5.980, 6.060, 6.000, soit comme moyenne 6.000 coups enregistrés pendant six minutes.

Nous pouvons donc affirmer qu'il y a eu absorption intestinale et fixation hépatique de vitamine B 12 Co. 60.

Car le bruit de fond l'appareil est toujours de 2.050 coups en six minutes.

Cette technique a été utilisée chez cinq de nos malades. A titre d'exemple, nous citerons les cas de H. 441 et H. 3578, atteints de maladie de Biermer typique.

L'appréciation du bruit de fond de l'appareil donne un chiffre de 2.080 en six minutes.

Les valeurs de l'exploration hépatique de H. 441 sont de 2.150, 2.100, 2.200 et de H. 3578 de 2.110, 2.080, 2.100, soit comme valeurs moyennes : H. 441 2.150 et H. 3578 2.100.

Nous pouvons donc admettre que le foie de ces malades est dépourvu de toute radioactivité.

Nous leur faisons donc ingérer la dose de Vitamine marquée et huit jours plus tard, nous procédons à un nouveau comptage.

Les valeurs moyennes de ces explorations sont de 2.120 pour H. 441 et de 2.210 pour H. 3578.

Il n'y a donc pas de fixation hépatique de la Vitamine B 12 marquée, donc pas d'absorption intestinale et ces malades doivent être considérés comme des Biermériens.

Ces deux mêmes sujets, soumis ultérieurement à une épreuve urinaire, auront une réponse de maladie de Biermer, car nous ne retrouverons pas de B 12 Co. 60 dans leurs urines.

Une semaine après le dernier comptage hépatique, nous pratiquons chez H. 111 pour lequel le diagnostic de maladie de Biermer a été posé, une épreuve de fixation hépatique de B 12 marquée après absorption, pendant trois jours, de 1 gramme 50 de facteur intrinsèque.

Le malade ingère 0,5 ml de solution de B 12 Co. 60 le matin du troisième jour de la prise orale du facteur intrinsèque.

Une semaine plus tard, nous pratiquons une série de nouveaux comptages des zones hépatiques précédemment explorées.

Les résultats enregistrés aux niveaux de ces points sont de 4.950, 5.000, 5.080, moyenne : 5.000 environ, pour une durée de six minutes.

Le bruit de fond de l'appareil étant de 2.070, nous avons donc mis en évidence une très notable radioactivité hépatique chez ce malade.

Nous devons donc admettre que ce malade, incapable d'absorber la Vitamine B 12 marquée au cours d'une première expérience, voit cette absorption se manifester de manière évidente par la radioactivité enregistrée au niveau de son foie lorsque nous lui faisons ingérer, en même temps que la Vitamine marquée, du facteur intrinsèque.

Nous pouvons donc confirmer le diagnostic de maladie de Biermer chez ce malade.

Classification Hématologique des sujets atteints d'anémie, soumis à l'exploration par la Vitamine B 12 marquée au Cobalt 60

1°) ANEMIES MEGALOBLASTIQUES :

A) *Anémie mégaloblastique de la maladie de Biermer* (sept malades explorés).

F. 3.040 0 % 9 % avec facteur intrinsèque.
H. 3.457 0 % 12 % avec facteur intrinsèque.
H. 183 0 %
H. 3.578 0 %
F. 2.993 2 % 9 % avec facteur intrinsèque.
H. 441 0 % (épreuve hépatique pratiquée).
H. 3.596 0 % 20 % avec facteur intrinsèque.

B) *Anémies mégaloblastiques non biermériennes* (sept malades explorés).

F. 2.590 gastrectomisée : 6 %.
F. 2.937 gastrectomisée : 2,5 %, 2,5 % avec fact. intr.
F. 3.012 Anémie pseudo-biermérienne : 1 %, 6 % avec facteur intrinsèque.
H. 2.860 Anémie pseudo-biermérienne par tuberculose des organes hématopoïétiques 15 %.
F. 3.012 Anémie hyperchrome : 4 %, 8 % avec fact. intr.
H. 2.918 Anémie nutritionnelle : 6 %.

2°) ANEMIES NON MEGALOBLASTIQUES :

A) *Anémies hypochromes normoblastiques* (onze malades explorés).

F. 3.068 gastrectomisée : 4 %, 7 % avec fact. intr.

F. 1.452 gastrectomisée : 9 %.

H. 3.257 E.O.A. gastrique 12 %.

H. 3.641 E.O.A. gastrique 30 %.

F. 3.000 E.O.A. gastrique 12 %.

F. 3.078 Ulcère du bulbe 15 %.

F. 1.179 Hernie diaphragmatique 15 %.

H. 3.481 E.O.A. du côlon 10 %.

F. 3.011 Hémorragies intestinales 12 %.

H. 3.602 Anémie nutritionnelle 26 %.

F. 2.402 Anémie nutritionnelle 11 %.

B) *Anémies normochromes normoblastiques* (trois malades explorés).

F. 3.092 Anémie par épisodes infectieux répétés 12 %.

H. 3.373 Néphrites hyper-azotémique 8 %.

F. 3.090 Cancer de l'estomac 20 %.

Observation n° 1 H 183

Homme de 62 ans. traité pour une maladie de Biermer depuis 1947.

Signes initiaux :

Pâleur. asthénie. amaigrissement.
Langue dépapillée.
Mégaloblastose médullaire.
Anachlorhydrie gastrique.

Etat actuel :

Normal, le malade ne présente plus d'anémie ; il est régulièrement traité par la Vitamine B 12 à 1.000 gammas (une injection tous les quinze jours).
Anachlorhydrie persistante.

Etat hématologique :

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre		4.500.000
	Hémoglobine	85
	Valeur globulaire	0,94
	Diamètre des hématies	8,5
GLOBULES BLANCS : nombre		7.400
	Poly neutro	61
	Poly éosino	6
	Petits lympho	4
	Grands lympho	21
	Monocytes	4
	Plaquettes	180.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	39,5
Série lymphoïde	1
Série histio-monocytaire	1

Série rouge : 58,5

Normoblastes baso	9
Normoblastes poly	4
Normoblastes ortho	5
Promégaloblastes	11
Mégaloblastes baso	28
Mégaloblastes poly mégaloblat	1,6
Azotémie	0,50
Glycémie	1

Résultat du test de Schilling Rabiner :

Pas d'élimination urinaire de Vitamine B 12 marquée.

Il n'a pas été pratiqué de contre-épreuve avec le facteur intrinsèque.

Observation n° 2 H 3578

Diagnostic :

Anémie hyperchrome avec mégaloblastose médullaire. Homme de 45 ans. Début des troubles depuis deux mois.

Signes cliniques :

Amaigrissement de six kilos en deux mois, asthénie. Quelques troubles digestifs à type de douleurs épigastriques sans rythme ni périodicité.
A l'examen, on note pas de glossite.

Signes hématologiques :

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	2.800.000
Hémoglobine (%)	60
GLOBULES BLANCS : nombre	7.000
Poly neutro	66
Poly éosino	2

Poly baso	1
Petits lympho	22
Grands lympho	5
Monocytes	4
Plaquettes	180.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	40
Série lymphoïde	6
Série histio-monocytaire	0.5
Série rouge : 43	
Pronormoblastes	1.5
Normo baso	4.5
Normo poly	8.5
Normo ortho	4,5
Promégaloblastes / Mégaloblastes	24

Signes gastriques :

1.) Tubage gastrique : Anachlorhydrie.

2.) Gastroscopie : muqueuse gastrique d'aspect normal, mais...

Biopsie gastrique :

la biopsie gastrique prélevée est très importante. Elle intéresse toute la muqueuse jusqu'à la muscularis mucosae. Ce fragment a subit une véritable métaplastie intestinale. Il n'y a plus aucune glande gastrique et l'on trouve une réaction inflammatoire subaiguë interstitielle très importante.

Résultat du test de Schilling Rabiner :

Elimination de la Vitamine B 12 marquée nulle.

Il ne nous a pas été possible de pratiquer une contre-épreuve avec du facteur intrinsèque chez ce malade.

Observation n° 3 F 3040

Femme de 68 ans présentant une anémie, mais traitée avant son hospitalisation par la Vitamine B 12.

Signes initiaux :

Asthénie, anorexie, pâleur.
Pas de glossite.
Pas de signes nerveux.

Etat actuel :

Etat général assez bon.
Anachlorhydrie gastrique.

Gastrocopie :

Muqueuse très pâle, d'aspect atrophique. On voit se dessiner très nettement sur les faces gastriques les vaisseaux sous-muqueux.

Aspect de gastrite atrophique diffuse.

Etat hématologique :

Azotémie 0,50

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES :	nombre	3.200.000
	Hémoglobine (%)	65
	Valeur globulaire	1,13
	Diamètre des hématies	9
GLOBULES BLANCS :	nombre	7.000
	Poly neutro	69
	Poly éosino	2
	Poly baso	3
	Petits lympho	18
	Grand lympho	6
	Monocytes	2
	Plaquettes	240.000

MYELOGRAMME

(après traitement par la Vitamine B 12)

Série blanche granuleuse	61
Série lymphoïde	1
Série histio-monocytaire	1
Série rouge : 29,5	
Pronormoblastes	0,5
Normoblastes baso	2
Normoblaste poly	0,5
Normoblastes ortho	26,5

Résultats :

Dans une première manipulation, pas d'élimination de de Vitamine B 12 marquée.

Dans un deuxième cas avec adjonction de facteur intrinsèque, l'élimination passe à 9 %.

Diagnostic :

Anémie hyperchrome, anachlorhydrique, avec un aspect de gastrite atrophique de la muqueuse de l'estomac, mais sans mégaloblastose.

Cette malade a été traitée.

L'épreuve à la Vitamine B 12 marqué permet de conclure en faveur d'une maladie de Biermer car de nulle, l'élimination du produit passe à 9 % en présence de facteur intrinsèque.

Il s'agissait donc d'une anémie de Biermer « décapitée » par un traitement précoce par la Vitamine B 12.

Observation n° 4 H 3457

Ce malade âgé de 44 ans, charbonnier de son état, était entré dans le Service en Juin 1958, très carencé, amaigri et avec une anémie grave de type biermérien :

Anémie à 1 470.000, hyperchrome, augmentation du diamètre des hématies (9,5 microns), mégaloblastose médullaire importante (22,5 %), anachlorydrie gastrique.

Il ne présentait cependant pas de syndrome neurologique, pas de glossite. Cette anémie s'accompagnait d'un état fébrile (au début 38° 5), d'une éruption cutanée (lésions de grattage) et des signes fonctionnels consécutifs à l'anémie.

Le malade avait présenté un épisode analogue il y a cinq ans ; guéri par transfusions et extrait de foie, l'affection avait été alors attribuée à une déperdition sanguine par ulcus gastrique (confirmé par la radio).

Le traitement est institué dès son arrivée : 1.000 gammas de B 12. Au bout de 21 jours, le résultats est pratiquement nul. Le malade est alors mis à la méthiofoline, puis à l'extrait de foie lyophylisé intra-veineux, qui donne une rapide amélioration clinique et hématologique :

— le 7-8 : 2.700.000 globules rouges ;
— le 9-8 : 3.270.000 globules rouges ;
le 5-9 : 4.700.000 globules rouges.

Après quatre mois de traitement, la numération est stabilisée autour de 4.250.000 globules rouges avec un diamètre globulaire de 8,75 microns et un nombre normal de globules blancs.

L'état général est excellent.

Actuellement, il n'y a plus de mégaloblastose médullaire, pas de trouble digestif, mais le malade demeure anachlorhydrique.

Résultats du test de Schilling :

Le malade n'élimine pas de vitamine B 12 marquée dans ses urines lors d'un premier test.

Après adjonction de facteur intrinsèque, l'élimination passe à 12 %. Ce malade se comporte donc comme un biermérien.

Observation n° 5 F 2993

Diagnostic :

Malade de 56 ans présentant une anémie hyperchrome macrocytaire avec anachlorydrie.

Signes initiaux :

Troubles neurologiques et psychiques : évoquant un syndrome neuro-anémique. La malade avait été hospitalisée dans le Service du Professeur CREMIEUX en 1958.

Depuis 3 ou 4 ans, la malade présente une diarrhée intermittente.

Etat actuel :

Etat général relativement bon. Mais on note toujours des troubles nerveux à l'examen :

Aréflexie tendineuse complète.

Diminution de la force globale et segmentaire.

Troubles de la sensibilité profonde.

Etat gastrique :

Tubage gastrique : pas d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique.

Gastroscopie :

La muqueuse est pâle, lisse, les vaisseaux se détachent nettement, donnant un aspect en fond d'œil : c'est là un aspect de gastrite atrophique.

Etat hématologique :

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES :	nombre	3.150.00
	Hémoglobine	68
	Valeur globulaire	1,1
	Diamètre des hématies	9
	Réticulocytes (%)	1

GLOBULES BLANCS : nombre	10.000
Poly neutro	78
Poly éosino	1
Petits lympho	15
Grands lympho	1
Monocytes	5
Plaquettes	220.000

MYELOGRAMME

(en cours de traitement par la Vitamine B 12)

Série blanche granuleuse	7.9
Série lymphoïde	3,5
Série histio-monocytaire	3
Série rouge :	
Normoblastes baso	
Normoblastes poly	6,5
Normoblastes ortho	8

Résultat du test de Schilling et Rabiner :

De 2 % lors d'une première manipulation, l'élimination de la Vitamine B 12 Co. 60, passe à 9 % quand on adjoint du facteur intrinsèque. Il s'agit encore là d'une réponse en faveur d'une maladie de Biermer.

Il nous faut noter que chez cette malade, la mégaloblastose médullaire avait disparu du fait du traitement par la Vitamine B 12 administrée régulièrement.

Observation n° 6 H 441

Malade de 60 ans, régulièrement traité pour une anémie hyperchrome, mégaloblastique anachlorhydrique.

Diagnostic :

Maladie de Biermer.

La première hospitalisation remonte à mars 1945.

Le traitement institué était alors de 2 injections par mois de Docémine à 500 gammas.

Etat actuel :

Très bon, le malade a repris son travail et ne présente plus de signes fonctionnels d'anémie.

Etat gastrique :

Anachlorhydrie persistante au tubage gastrique.
La gastroscopie met en évidence un aspect de gastrite atrophique.

Etat hématologique :

Globules rouges	3.540.00
Globules blancs	6.000
Hémoglobine (%)	69
Plaquettes	230.000
Poly neutro	73
Poly éosino	5
Petits lympho	19
Monocytes	3

Il n'y a plus de mégaloblastose médullaire.

Il est à noter que lors de sa première hospitalisation, ce malade présentait 3 % de mégaloblastes dans le sang circulant.

Résultats :

Ce malade a fait l'objet d'un test hépatique antérieur, selon la technique de GLASS, avec épreuve complémentaire au facteur intrinsèque. Il s'était alors comporté comme un biermérien.

Un test de Shilling confirme ce résultat : l'élimination urinaire de la Vitamine B 12 marquée est nulle.

Observation n° 7 H. 3.596

Ce malade, âgé de 62 ans, est traité depuis 1957 pour une anémie de Biermer.

Signes initiaux :

Le début de la maladie est marqué par une asthénie, une anorexie et de la pâleur. On ne note pas de glossite, pas de troubles nerveux à l'examen.

Lors de la première hospitalisation, ce malade présentait une anémie hyperchrome mégaloblastique avec anachlorhydrie.

Etat actuel.

Etat général satisfaisant.

Il n'y a plus d'anémie.

Le malade est régulièrement traité par la Vitamine B 12.

L'anachlorhydrie gastrique persiste.

Etat hématologique :

Azotémie	0,39
Sidérémie (% en gammas)	85

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	4.500.000
Hémoglobine (%)	90

HEMOGRAMME

GLOBULES BLANCS : nombre	4.800
Poly neutro	61
Poly éosino	1
Petits lympho	23
Grands lympho	8
Monocytes	7
Plaquettes	110.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	69
Série lymphoïde	12
Série histio-monocytaire	4
Série rouge : 15	
Normo baso	1
Normo poly	4
Normo ortho	10

Résultats :

Epreuve de la Vitamine B 12 marquée.

De 0 %, l'élimination urinaire passe à 20 %, en ajoutant du facteur intrinsèque.

Nous avons là une réponse typique de sujets atteints de maladie de Biermer.

Commentaires des observations de 1 à 7

De l'exploration par la Vitamine B 12 marquée de ces sept malades atteints d'anémie mégaloblastique biermerienne, nous devons noter que le pourcentage d'élimination du produit est toujours extrêmement bas. En effet, il n'a jamais dépassé le taux de 2 %, alors qu'on ne retrouvait pas de Vitamine marquée dans les urines de six malades.

Les sujets soumis à l'expérience se comportent donc comme des malades incapables d'absorber la Vitamine B 12 ingérée, ceci par déficit en facteur intrinsèque.

En effet, si nous administrons en même temps que la Vitamine B 12 une source efficace de facteur intrinsèque, nous constatons que l'élimination du produit se normalise chez ces malades.

Deux de nos sujets éliminent 12 et 20 % de la vitamine marquée dans les urines, tandis que deux autres atteignent des chiffres un peu inférieurs à la normale, soit 9 % dans les deux cas. Il nous faut tout de même souligner que de 0 % l'élimination urinaire de Vitamine radioactive passe à 9 % en présence de facteur intrinsèque.

Rappelons que l'un de nos malades (observation N° 6), exploré par la méthode de fixation hépatique de la Vitamine B 12 marquée voit sa radioactivité hépatique qui était nulle, après une première ingestion de Vitamine B 12 Co. 60, devenir nettement appréciable lorsque nous administrons la B 12 avec du facteur intrinsèque.

Nous disposons donc, avec cette méthode, d'un moyen de diagnostic précis de la maladie de Biermer.

Que l'affection soit en période évolutive ou de rémission, le test se montre aussi fidèle ; même si les malades ne sont plus anémiques et n'ont plus de mégaloblastose médullaire.

Observation n° 8 F 2590

DIAGNOSTIC : Anémie hyperchrome mégaloblastique anachlorhydrique chez une gastrectomisée.

Il s'agit d'une malade de 62 ans présentant une anémie hyperchrome avec augmentation du diamètre des hématies (8.75), sans mégalocytose, mais avec une nette réaction mégaloblastique (36 dans sa moelle à l'entrée).

La malade a subi une gastrectomie il y a deux ans pour image encastrée dans la région antro-pylorique.

A l'examen anatomo-pathologique, pas de lésions malignes.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* anachlorhydrique.

2°) *Gastroscopie :* bouche gastrique absolument normale, largement béante, par ailleurs une muqueuse d'aspect absolument normal recouverte en de nombreux endroits d'un mucus abondant. Aucun signe de lésions muqueuses malignes.

ETAT HEMATOLOGIQUE :

— Azotémie : 0.30.

— Glycémie : 1.

— Protidémie : protides totaux : 60.

albumine : 31.

globuline : 29.

$$\frac{\text{alb.}}{\text{gl}} = 1{,}06.$$

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	2.610.000
	Hémoglobine (%)	60
	Valeur globulaire	2,5
	Diamètre des hématies	8,75
GLOBULES BLANCS :	nombre	4.400
	Poly neutro	57
	Poly éosino	1
	Poly baso	1
	Petits lympho	37
	Grand lympho	2
	Monocytes	2
	Plaquettes	230.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	56,5
Série lymphoïde	1,5
Série histio-monocytaire	3
Série rouge : 39	
Normo baso	2,5
Normo poly	0,5
Mégalo poly	16
Mégalo ortho	12

Moëlle très active, diamètre des granulocytes supérieur à la normale. Réaction mégaloblastique de la série rouge très importante.

Résultats : élimination à 6 %.

Pas d'épreuve au facteur intrinsèque.

Observation n° 9 F 2937

DIAGNOSTIC : Anémie mégaloblastique hyperchrome primitive pseudo Biermerienne.

ETAT INITIAL : Cette malade âgée de 71 ans présente à son entrée dans le service une anémie à 1.000.000. On évoque le diagnostic de Biermer devant

— anémie avec mégaloblastose médullaire
hyperchromie
macrocytose
Achyllie gastrique

mais échec de la vitamine B 12 en thérapeutique.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* pas d'acide chlorhydrique au tubage, ni avant ni après histamine.

2°) *Gastroscopie :* gastrite atrophique généralisée

3°) Biopsie gastrique : métaplasie intestinale, présence d'îlots inflammatoires.

ETAT HEMATOLOGIQUE :

— Azotémie : 0.33

— Glycémie : 1.10

— Sidérémie : 450 gammas

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	1.030.000
	Hémoglobine	24
	Diamètre des hématies	8,5
GLOBULES BLANCS :	nombre	4.500
	Poly neutro	60
	Poly éosino	4
	Petits lympho	27
	Grands lympho	6
	Plaquettes	180.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	44
Série lymphoïde	3
Série histio-monocytaire	
Série rouge : 53	
Pronormoblastes	2
Promégaloblastes	6
Mégalo baso	20
Mégalo poly	16
Mégalo ortho	9

Très grande richesse en cellules réticulaires. Dysmorphie de type Biermerien dans la série blanche.

Il s'agit en résumé d'une anémie nutritionnelle à carence multiple parabiermerienne. De fait toutes les thérapeutiques essayées tour à tour n'ont aucun rôle déterminant. Mais jointes à une alimentation très importante on assiste au retour d'un état général florissant avec une prise de poids de 11 kgs et son hémogramme remonte à 4.000.000.

RESULTAT : Test de Schilling.

1°) 2,5 % d'élimination.

2°) Avec facteur intrinsèque l'élimination demeure à 2.5 %.

Observation n° 10 F 3012

DIAGNOSTIC : Anémie hyperchrome mégaloblastique pseudo-biermerienne.

ETAT INITIAL : Malade de 73 ans qui présente une anémie grave après une longue période de diarrhée. Soigné déjà en 1948 pour un épisode analogue. Elle est hospitalisée en octobre 1958 (le début remonte en juillet 1958). La diarrhée est importante ; elle a été soignée de façon inefficace entraînant un état cachectique avec une anémie à 920.000 GR (macrocytose : 9,5), anémie hyperchrome avec neutropénie.

ETAT GASTRIQUE : Acidité gastrique, présence d'HCL libre.

Etat hématologique :

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	1.020.000
	Hémoglobine (%)	20
	Diamètre des hématies	9,5
GLOBULES BLANCS :	nombre	3.800
	Poly neutro	43
	Poly éosino	3
	Petits lympho	52
	Grands lympho	1
	Monocytes	1
	Plaquettes	215.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	49,5
Série lymphoïde	9
Série histio-monocytaire	7
Série rouge : 34,5	
Pronormoblastes	0,5
Normo baso	0,5
Normo ortho	9,5
Promégalo	2,5
Mégalo baso	8
Mégalo poly	5,5
Mégalo ortho	8

Etat clinique :

Troubles nerveux subjectifs avec petit déficit de la sensibilité profonde.

A noter qu'avant la période anémique de 1948, la malade avait fait un séjour chez le Professeur ROGER pour un syndrome neuro-anémique.

Résultats :

Epreuve à la B 12 : 1 %.

Avec facteur intrinsèque : 6 %.

Observation n° 11 H. 1715

DIAGNOSTIC : Anémie hyperchrome mégaloblastique pseudo-biermerienne.

ETAT INITIAL : Ce malade âgé de 66 ans avait été hospitalisé il y a 5 ans pour une anémie de Biermer typique. révélée par des troubles digestifs.

Anémie mégalocytaire. hyperchrome avec mégaloblastes médullaires.

De plus, anachlorhydrie gastrique et aspect nacré typique de la muqueuse gastrique à la gastroscopie pratiquée par le Docteur MONGE.

Bien que traité par de faibles doses de vitamine B 12. une amélioration considérable de l'anémie se produit.

Deux ans plus tard l'aspect est le même : anachlorhydrie gastrique absolue, mais la formule rouge est stabilisée avec des doses discontinues de vitamine B 12.

ETAT ACTUEL : Le malade revient pour bronchite et arythmie. Mais le tableau est discordant : dans le sang périphérique on ne note pas d'anémie. mais une simple hyperchromie ; et présence d'H Cl libre. muqueuse normale à la gastroscopie

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* présence d'H Cl dans le suc gastrique.

2°) *Gastroscopie :* Muqueuse normale sauf au niveau de l'antre où l'on retrouve une plage nacrée.

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES :	nombre	4.360.000
	Hémoglobine (%)	90
	Valeur globulaire	1,1
	Diamètres des hématies	8,5

GLOBULES BLANCS : nombre	5.500
Poly neutro	63
Poly éosino	6
Petits lympho	21
Grands lympho	3
Monocytes	6
Plaquettes	280.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	61
Série lymphoïde	1
Série histio-monocytaire	1
Série rouge : 29	
Pronormoblastes	0,5
Normoblastes baso	2
Normoblastes poly	0,5
Normoblastes ortho	26,5

RESULTAT : Exploration par la Vit B 12 C o 60 dans un premier temps : O %.

Après adjonction de facteur intrinsèque : 3 %.

Cette réponse n'est pas en faveur de celle d'une anémie de Biermer. mais beaucoup plus en faveur de celle d'une anémie nutritionnelle.

Elle nous permet aussi d'écarter l'hypothèse d'une guérison de maladie de Biermer avec restitution de la muqueuse gastrique et secrétion d'acide chlorhydrique.

L'intérêt de l'épreuve par la B 12 marquée est qu'elle a permis d'infirmer un diagnostic porté il y a plusieurs années à l'aide des moyens en usage alors qui d'ailleurs demeurent toujours valables.

Observation n° 12 H 2860

DIAGNOSTIC : Anémie hyperchrome mégaloblastique pseudo-biermerienne par tuberculose grave des organes hématopoïetiques.

Observation publiée dans Marseille Médical N° 10 - 1958

Hémopathies tuberculeuses graves par Jean OLMER
MONGIN
MARICQ

ETAT INITIAL : Il s'agit d'un homme de 58 ans présentant des signes d'asthénie avec anémie sans dyspnée. Il a été splenectomisé en 1957 pour « hypersplenisme ». L'examen anatomo-pathologique met en évidence une tuberculose splénique.

L'intervention est suivie d'une amélioration de 6 mois, mais il fait une rechute avec nouvelle poussée d'anémie avec mégaloblastose et gros amaigrissement.

ETAT HEMATOLOGIQUE : Azotémie : 0.30
Glycémie : 0.85

Etat hématologique :

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES : nombre	2.210.000	1.190.000
Hémoglobine	48	55
Hématies nuc.	3	
GLOBULES BLANCS : nombre	1.800	4.750
Poly neutro	54	42
Poly éosino	1	1
Petits lympho	30	45
Grands lympho	3	5
Monocytes	12	7
Plaquettes	240.000	

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	62
Série lymphoïde	9,5
Série histio-monocytaire	4
Série rouge : 34	
Pronormoblastes	0,66
Normo baso	5,33
Normo poly	8,33
Normo ortho	8
Promégaloblastes	1,33
Mégalo baso	7,05
Mégalo poly	3

Résultat :

Elimination normale : 15 % de la Vitamine B 12 marquée par le test de Schilling - Rabiner.

Observation n° 13 F 3012

DIAGNOSTIC : Anémie hyperchrome, macrocytaire avec anachlorhydrie gastrique.

ETAT INITIAL : Chez une femme de 58 ans présentant un tableau infectieux avec fièvre à 38° 39°, état remontant à février 1959, on découvre une anémie légèrement hyperchrome avec augmentation modérée du diamètre des hématies, leucopénie et neutropénie.

Par ailleurs, il existe au niveau de la moelle une réaction d'espect mégaloblastique. L'achylie du tubage gastrique jointe à ce fait on envisage le diagnostic de maladie de Biermer.

ETAT ACTUEL : Mais on obtient peu de réponse à la vitamine B 12. On évoque alors le diagnostic soit d'anémie nutritionnelle, soit d'anémie secondaire par spoliation sanguine.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Tubage gastrique :* anachlorhydrie.

2°) *Gastroscopie :* sur la face antérieure de l'estomac on voit une large bande verticale de muqueuse décolorée d'aspect atrophique laissant voir le réseau vasculaire sous-jacent.

ETAT HEMATOLOGIQUE : Azotémie : 0.32
Glycémie : 0.80
Sidérémie : 70 gammas.

HEMOGRAMME

Globules rouges		1.180.000
	Hémoglobine	40
	Volume globulaire	18
	Diamètre des hématies	8 25
Globules blancs	Nombre	3.000
	Poly neutro	30
	Poly Eosino	2
	Poly Baso	4
	Méta neutro	1
	Petits lympho	41
	Grands lympho	14
	Monocytes	8
	Plaquettes	250.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	19
Série lymphoïde	3,5
Série histio-monocytaire	5,5
Série rouge : 72	
Pronormoblastes	6
Normo baso	2
Normo poly	36,5
Normo ortho	27,5

Moelle très riche, très forte hyperplasie erythropoïetique avec des anomalies d'aspect mégaloblastique.

Les mégacaryocytes sont tous nucléolés.

Résultat :

Test de Schilling : 4 % d'élimination
8 % avec facteur intrinsèque.

Observation n° 14 H 2918

DIAGNOSTIC : Anémie normochrome avec mégaloblastose, achylie gastrique, polynucléose.

Anémie carentielle parabiermerienne sans signes digestifs, sans diarrhée.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* anachlorhydrie.

2°) *Gastroscopie :* muqueuse gastrique d'aspect subnormal.

Ce malade de 78 ans présente une anémie normochrome mégaloblastique anachlorhydrique avec polynucléose.

En faveur du Biermer : 34 % de mégaloblastes.

Contre : normochromie

absence de crise réticulocytaire

polynucléose

absence de lésions du tractus digestif.

ETAT HEMATOLOGIQUE : Sidérémie : 135 gammas

Azotémie : 0.35

Glycémie : 0.95

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	1.780.000
	Hémoglobine (%)	30
	Diamètre des hématies	8,5

GLOBULES BLANCS : nombre	5.000
Poly neutro	86
Poly éosino	3
Petits lympho	11
Plaquettes	225.000
T. coagulation : 10'	
T. saign. : 2'30"	

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	51
Série lymphoïde	3
Série histio-monocytaire	3,5
Série rouge : 41,5	
Normo baso	0,5
Normo poly	1
Normo ortho	0,5
Promégalo	1
Mégalo baso	12
Mégalo poly	4,5
Mégalo ortho	17

Résultats :

Ce malade, exploré selon la première technique que nous pratiquions, c'est-à-dire en administrant de fortes doses de Vitamine B 12 Co. 60 (20 gammas), peut être considéré comme un sujet normal malgrés son élimination à 6 %.

Commentaires des observations 8 à 14

Le groupe des anémies mégaloblastiques pseudo-biermeriennes comporte sept malades dont l'affection ne présente pas du tout la même unité étiologique.

En effet nous relevons :

Quatre anémies mégaloblastiques nutritionnelles (observations N^{os} 9, 10, 11, 14).

Une anémie mégaloblastique après gastrectomie (observation N° 8).

Une anémie par dystrophie medullaire tuberculeuse (observation N° 12).

Une anémie mégaloblastique après épisodes infectieux répétés.

Ces malades ont une élimination urinaire de vitamine B 12 Co 60 en général très diminuée, maximum de 6 %.

Il nous faut mettre à part le cas N° 12 éliminant 15 % qui atteint de dystrophie medullaire ne présente pas de troubles digestifs, en particulier pas d'anachlorhydrie gastrique.

Cette élimination diminuée mais non nulle, n'est pas (observation N° 9) ou très modérément influencée par l'adjonction de facteur intrinsèque (observations N^{os} 9, 10, 11 et 13).

Nous pouvons donc penser que ces deux caractères : faible élimination, peu d'action du facteur intrinsèque, puissent différencier ces anémies du groupe de l'anémie mégaloblastique de la maladie de Biermer.

Il nous faut souligner le cas de l'observation N° 11, diagnostiquée comme une maladie de Biermer lors de sa première hospitalisation.

Ce diagnostic était basé sur les caractères de l'anémie : hyperchrome, mégaloblastique, anachlorhydrique, avec image de gastrite atrophique à la gastroscopie.

Lors du premier test de Schilling l'élimination est nulle. Mais en adjoignant du facteur intrinsèque à la vitamine marquée il n'y a pas d'augmentation de façon notable de l'élimination du produit (3 %).

Ce résultat infirme donc le diagnostic de maladie de Biermer. C'est pourquoi il est pratiqué un nouveau tubage gastrique, qui met en évidence la présence d'acide chlorhydrique. Une nouvelle gastroscopie montre une muqueuse gastrique normale, sauf au niveau de l'antre où l'on retrouve une plage nacrée.

Les lésions gastriques de la maladie de Biermer étant en principe irréversibles, nous pouvons écarter l'hypothèse d'une guérison avec restitution ad integrum. Sur la foi des divers examens, mais surtout en nous appuyant sur les résultats de l'exploration par la B 12 marquée, nous pouvons infirmer le diagnostic précédemment porté et faire de cette observation non pas une maladie de Biermer mais une anémie mégaloblastique nutritionnelle parabiermerienne.

Cette observation démontre tout l'intérêt de la méthode qui permet de rectifier un diagnostic porté il y a plusieurs années sur les seules données hématologiques et gastriques.

Observation n° 15 F 3048

DIAGNOSTIC : Anémie hypochrome après gastrectomie.

ETAT INITIAL : Il s'agit d'une femme de 41 ans qui présente une anémie hypochrome après gastrectomie (pratiquée en 1943).

ETAT CLINIQUE ACTUEL : Elle présente de nombreux troubles fonctionnels, asthénie, innapétence, pâleur. Elle a été traitée par la vitamine B 12 sans grands résultats. De plus, elle présente depuis deux mois des troubles cardiaques : tachycardie, palpitation, pseudo-asthme d'effort. A l'examen on peut mettre en évidence un souffle systolique fonctionnel et une langue dépapillée. Mais elle ne présente pas de troubles digestifs : ni vomissements, ni diarrhée.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* pas d'H Cl libre dans le suc gastrique.

2°) *Transit gastro-duodénal :* afin de vérifier l'anastomose gastro-jéjunale : fonctionnement normal, pas d'images pathologiques.

ETAT HEMATOLOGIQUE :

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	2.420.000
	Hémoglobine (%)	30
	Diamètre des hématies	7,5

GLOBULES BLANCS : nombre	4.800
Poly neutro	72
Poly éosino	0
Petits lympho	26
Grands lympho	1
Monocytes	1
Plaquettes	400.000
Azotémie	0,40
Glycémie	0,80
Sidérémie (gammas)	94

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	70
Série lymphoïde	2,5
Série histio-monocytaire	3,5
Série rouge : 24	
Normo baso	0,5
Normo poly	2,5
Normo ortho	21

Résultats :

Test de Schilling : 4 %.

Réponse limite, mais le facteur intrinsèque n'élève que peu l'élimination du produit qui ne passe qu'à 7 %.

Observation n° 16 F 1452

DIAGNOSTIC : Anémie chez une gastrectomisée qui présente de plus un petit syndrome d'insuffisance thyroïdienne.

ETAT CLINIQUE : Femme de 61 ans, hospitalisée cinq fois dans le service. Cette malade est suivie depuis 1952 pour une anémie après gastrectomie à laquelle s'associe une petite insuffisance thyroïdienne.

Exploration par l'iode radioactif : le 28-10-58 la malade fixe moins de 10 % de la dose d'iode 131 administrée. Le 7-11-58 on donne préalablement à la malade de la T.S.H. et l'on pratique à nouveau une exploration par l'iode 131 : la fixation est alors normale.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* anachlorhydrie gastrique.

2°) *Radiographies :* les clichés pratiqués pour visualiser l'anastomose gastro-jéjunale laissent un doute sur l'intrégrité du moignon restant.

3°) *La vérification gastroscopique* mise en train ne révèle rien d'anormal.

Cependant, de la baisse de l'état général, l'amaigrissement et l'absence de réaction de la malade à toute thérapeutique, on évoque la dégénérescence possible de la muqueuse gastrique restante.

Il est alors pratiqué par le Professeur CARCASSONNE une laparotomie exploratrice qui met en évidence : une anastomose gastro-jéjunale normale, fonctionnant parfaitement, sans signes de dégénérescence maligne.

ETAT HEMATOLOGIQUE :

Azotémie : 0.35

Glycémie : 0.80

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES : nombre	2.700.000
Hémoglobine (%)	45
GLOBULES BLANCS : nombre	6.000
Poly neutro	5
Poly Eosino	52
Petits lympho	33
Grands lympho	6
Monocytes	4
Plaquettes	230.000

HEMOGRAMME

Série blanche granuleuse	60
Série lymphoïde	8.5
Série histio-monocytaire	5
Série rouge : 26	
Pronormoblastes	1.5
Normo baso	1
Normo poly	14
Normo ortho	9.5

Résultats :

Test de Schilling : 9 %.

Pas d'épreuve complémentaire au facteur intrinsèque.

Observation n° 17 H 3457

DIAGNOSTIC : Anémie grave révélatrice d'un E.O.A. gastrique. Anémie hypochrome normoblastique. Gastrectomie diarrhée grave post-opératoire : D.C.D.

ETAT CLINIQUE : Malade de 75 ans présentant une anémie à 1.570.000 GR normochrome avec leucocytose. sans formes anormales. Malade évoluant depuis un an sans autre signe que la pâleur et une température élevée sans explication. Dans le service on découvre une anémie hypochrome macrocytique (diamètre des globules rouges à 9 microns). plastique (3 % de réticulocytes), non mégaloblastique avec anachlorhydrie légère.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* anachlorhydrie.

2°) *Gastroscopie :* aspect infiltré de la totalité de l'angle gastrique sur la petite courbure au-dessus de l'angle, volumineux caillot de sang recouvrant des lésions d'aspect ulcéro-végétant.

E.A.O. probable sous angulaire avec infiltration de l'angle et de l'antre pré-pylorique.

3°) *Radiographies gastriques :* tumeur maligne de la petite courbure, ulcéro-cancer qui avait déjà été confirmé par la gastroscopie.

Gastrectomie le 22-12-58 ; malade décédé dans les suites opératoires dans un tableau de déshydratation aiguë avec diarrhée.

ETAT HEMATOLOGIQUE :

Azotémie : 0.75

Glycémie : 1.00

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES : nombre	1.570.000
Hémoglobine (%)	35
Diamètre des hématies	9
GLOBULES BLANCS : nombre	6.600
Pn	53
Pe	1
Pb	1
Petits lympho	42
Monocytes	3
Plaquettes	190.000

T. coagulation : 4' 30"

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	71
Série lymphoïde	2
Série histio-monocytaire	1
Série rouge : 26	
Pronormoblastes	1
Normobaso	2
Normo poly	7
Normo ortho	16

Etalement très riche.

Résultat :

Elimination normale de la Vitamine B 12 Co. 60 à 12 %.

Observation n° 18 H 3641

DIAGNOSTIC : Cancer probable de l'estomac.

ETAT INITIAL : Leucémie myéloïde. Ce malade âgé de 70 ans consulte pour des œdèmes des membres inférieurs. On découvre à l'examen une splénomégalie et une hépatomégalie modérée sans ascite.

Une numération formule révèle 125.000 GB, avec 95 % de leucocytes granuleux et des formes jeunes indifférenciées. On pose le diagnostic de leucémie myéloïde.

ETAT GASTRIQUE :

1°) *Acidité gastrique :* anachlorhydrie gastrique.

2°) *Gastroscopie :* au niveau de l'antre, sur la paroi postérieure, on découvre un bourgeon irrégulier dont le sommet a un aspect nécrotique. Autour, la muqueuse a un aspect normal.

3°) Radiographie : vaste image lacunaire de l'antre.

Etat hématologique :

Azotémie	0,30
Glycémie	0,80
Sidérémie (gammas)	91

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES :	nombre	2.950.000
	Hémoglobine (50 %)	50
	Diamètre hématies	8,5

GLOBULES BLANCS : nombre	125.000
Poly neutro	56
Poly éosino	11
Poly baso	12
Méta neutro	6
Myelo neutro	3
Promyélo	7
Petits Lympho	5
Plaquettes	300.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	85
Série lymphoïde	0
Série rouge : 12	
Normo baso	0
Normo poly	3,5
Normo ortho	8,5

Forte densité cellulaire. Présence de deux mégacariocytes jeunes.

Résultat :

Test de Schilling normal.

30 % du produit éliminé.

Observation n° 19 F 3ooo

Diagnostic :

Anémie hypochrome au cours d'un épithélioma gastrique.

Signes initiaux :

Malade âgé de 72 ans, adressée pour anémie fébrile évoluant depuis six mois avec asthénie, douleurs gastriques, méléna. Une radio gastrique pratiquée en juillet 1958 ne révèle rien d'anormal. En septembre 1958, apparaît un prurit. En novembre 58 se surajoute de la fièvre.

Etat actuel :

Malade pâle, amaigrie, aux conjonctives décolorées, sub-fébrile.

A la palpation, on perçoit une masse épigastrique, volumineuse, dure, non mobile à la respiration.

Les clichés gastriques montrent une infiltration énorme de tout l'antre gastrique sur les deux courbures.

L'intervention est décidée, malgré l'importance de la tumeur, pour être certain qu'il ne s'agit pas d'un lymphogranulocytome limité à l'estomac, car la malade se plaignait d'une sensation prurigineuse intense.

A l'intervention, on tombe sur une tumeur trop infiltrante, avec métastases hépatiques sur laquelle on ne peut rien pratiquer.

Signes hématologiques :

Azotémie	0,45

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	2.800.000
Hémoglobine	30
Valeur globulaire	0,70
Diamètre des hématies	8
GLOBULES BLANCS : nombre	8.000
Poly neutro	80
Poly éosino	4
Petits lympho	12
Grands lympho	1
Monocytes	3
Plaquettes	230.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	36,5
Série lymphoïde	0,5
Série histio-monocytaire	2
Série rouge : 41	
Pronormoblastes	1,5
Normoblastes baso	3,5
Normoblastes poly	14
Normoblastes ortho	22

Résultats :

Elimination normale de la B 12 marquée, 12 %.

Observation n° 20 F 3078

Diagnostic :

Anémie hypochrome normoblastique chez une femme présentant un ulcère du bulbe.

Signes initiaux :

Femme de 45 ans présentant une anémie hypochrome avec splénomégalie.

Le début de l'affection remonte à 1946, l'anémie ayant été découverte au cours du quatrième mois d'une grossesse.

Etat actuel :

Femme en mauvais état général. Pâle, asthénique, dyspnéique, la malade en est à sa quatrième hospitalisation.

Elle ne présente pas de syndrome douloureux digestif rythmé par les repas.

Signes gastriques :

Tubage gastrique : présence d'acide chlorhydrique libre dans le suc digestif.

Radiographie de l'estomac : Bulbe présentant un aspect œdémateux avec image déchiquetée faisant penser à un ulcus de cette région.

Etat hématologique :

Azotémie	0,35
Sidérémie (gammas)	136

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	1.930.000
Hémoglobine (%)	34
Diamètre des hématies (microns)	8,5
GLOBULES BLANCS : nombre	5.000
Poly neutro	50
Poly éosino	6
Petits lympho	43
Monocytes	1
Plaquettes	310.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	10
Série lymphoïde	3,5
Série histio-monocytaire	1
Série rouge : 85,5	
Pronormoblastes	6
Normo baso	20
Normo poly	45,5
Normo ortho	14

Il n'y a pas de mégaloblastose, mais on note que les normoblastes polychromatophiles sont très nombreux, qu'il existe des mitoses, des cellules plurinuclées, des cellules chargées d'hémosidérine.

Résultats :

Test d'élimination de la B 12 Co. 60 normal à 15 %.

Observation n° 21 F 1779

Diagnostic :

Anémie hypochrome, normoblastique par hernie diaphragmatique.

Chez une femme de 62 ans, atteinte d'une petite insuffisance thyroïdienne, on découvre une anémie révélatrice d'une hernie diphragmatique.

La malade fait un premier séjour dans le service en 1953.

Etat actuel :

Etat général satisfaisant.

Pas de troubles digestifs, pas de pyrosis.

Pas d'hémorragies digestives.

Signes gastriques :

1.) Présence d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique.

2.) Radiographies de l'estomac : Importante hernie diaphragmatique gauche.

Signes hématologiques :

Azotémie : 0,30

Sidérémie : 120 gammas.

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	3.450.000
Hémoglobine	59
Valeur globulaire	0.88
Diamètre des hématies	9
GLOBULES BLANCS : nombre	8.000
Poly neutro	79
Poly éosino	3
Petits lympho	16
Grands lympho	2
Monocytes	1
Plaquettes	220.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	71,5
Série lymphoïde	0,5
Série histio-monocytaire	0,5
Série rouge : 27,5	
Pronormoblastes	
Normoblastes baso	11,5
Normoblastes poly	10
Normoblastes ortho	6

Moëlle riche.

Résultats :

Elimination normale de la B 12 marquée à 15 %.

Observation n° 22 H 3481

Diagnostic :

Anémie hypochrome normoblastique révélatrice d'un épithélioma de l'angle côlique droit.

Signes initiaux :

Malade de 66 ans, ancien bacillaire ayant une caverne du sommet droit qui présente depuis six mois une diminution progressive de l'état général avec amaigrissement de 23 kilos.

Le sujet est asthénique et présente un dyspnée d'effort, est très pâle.

Etat actuel :

Poussée évolutive de bacillose avec une vitesse de sédimentation très élevée. une bacilloscopie est fortement positive.

Anémie importante à 2.800.00 GR ; 30 % d'Hb. diamètre des hématies : 8,5 microns.

Signes gastriques :

1.) Tubage gastrique : pas d'acide chlorhydrique libre.

2.) Gastroscopie : estomac jamais bien distendu empêchant une bonne vision. Cependant, on a pu bien observer l'angle et le début de la région antrale. A ce niveau, aucune lésion ulcéreuse ou végétante.

A noter seulement une muqueuse très peu plissée, mais sans plaque de gastrite atrophique.

Signes hématologiques :

Azotémie : 0,40

Sidérémie : 98 gammas.

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	2.790.000
Hémoglobine	30
Valeur globulaire	0,60
Diamètre des hématies	8,5
GLOBULES BLANCS : nombre	8.400
Poly neutro	62
Poly éosino	3
Petits lympho	17
Grands lympho	4
Monocytes	14
Plaquettes	260.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	53
Série lymphoïde	3
Série histio-monocytaire	3,5
Série rouge : 40,5	
Normoblastes baso	2
Normoblastes poly	9,5
Normoblastes ortho	z 29

Résultat :

Test de Schilling Rabiner subnormal avec une élimination de B 12 marquée à 10 %.

Observation n° 23 F 3011

Diagnostic :

Anémie hypochrome par hémorragies intestinales.

Malade âgée de 60 ans, adressée au Service pour une anémie très importante à 1.500.000.

On relève, chez ce sujet, l'existence de troubles digestifs de type ulcéreux, ainsi que d'hémorroïdes.

La malade subit, en mars 1959, une laparotomie avec ouverture de l'estomac. L'examen de l'organe ne montre plus qu'une trace d'ulcère ancien. On referme l'estomac.

On pratique des radiographies de l'intestin grêle qui ne montrent pas d'images anormales.

Etat hématologique :

Azotémie : 0,45

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES :	nombre	1.950.000
	Hémoglobine (%)	27
	Valeur globulaire	0,70
	Diamètre des hématies	8,75
GLOBULES BLANCS :	nombre	6.200
	Poly neutro	73
	Poly éosino	5
	Petits lympho	17
	Monocytes	4
	Plaquettes	310.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	53
Série lymphoïde	5
Série histio-monocytaire	7
Série rouge : 35	
Pronormoblastes	1
Normoblastes baso	4
Normoblastes poly	15
Normoblastes ortho	15

Résultat :

Taux d'élimination normal de la Vitamine B 12 marquée à 12 %.

Observation n° 24 H 3602

Anémie hypochrome par dénutrition.
Signes initiaux :

Ce malade, âgé de 69 ans, présente, à son entrée, une dénutrition par carence alimentaire et hygiène de vie déficiente, ainsi qu'un syndrome douloureux épigastrique et colique sans rythmicité ulcéreuse typique.

On oriente toutes les recherches vers un processus tumoral digestif. On ne parvient pas à en faire la preuve.
Ce malade, atteint par ailleurs de bronchite chronique, présente une bouche largement édentée aussi bien au maxillaire supérieur qu'au maxillaire inférieur.

Signes gastriques :

1.) Tubage gastrique : anachlorhydrie.

2.) Radiographies de l'estomac : pas de lésions évidentes.

Signes hématologiques :
Azotémie : 0,45.

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre		3.100.000
	Hémoglobine (%)	55
	Valeur globulaire	0,88
	Diamètre des hématies (microns)	8,75
GLOBULES BLANCS : nombre		6.500
	Poly neutro	48
	Poly éosino	2
	Poly baso	2
	Poly baso	2
	Petits lympho	31
	Grands lympho	1
	Monocytes	6
	Plaquettes	200.000

Résultats :

Test de Schlling Rabiner normal à 26 % d'élimination de Vitamine B 12 Co. 60.

Observation n° 25 F 2402

Diagnostic :

Anémie hypochrome normoblastique nutritionnelle.

Signes initiaux :

Jeune fille de 16 ans présentant une anémie évoluant depuis deux ans et demi. Cette anémie présente les caractères hématologiques d'une anémie nutritionnelle parabiermérienne (mégaloblastose de 9.5 % dans le premier myélogramme. mais jamais retrouvée par la suite dans le Service).

Contre le Biermer, nous avons une leucocytose avec polynucléose. une absence de réaction à la Vitamine B 12.

Il n'y a pas de réaction aux diverses thérapeutiques. Un traitement à base d'antéhypophyse à forte dose est institué. Le taux des globules rouges varie autour de 3.500.000. Le myélogramme est modérément normoblastique (20 %).

Signes actuels :

Signes fonctionnels physiques et de laboratoire d'anémie.

Splénomégalie modérée.

Troubles digestifs (nausées, vomissements).

Phénomènes douloureux au niveau des membres inférieurs la nuit (crampes).

Signes hématologiques :

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	2.690.000
GLOBULES BLANCS : nombre	13.000
H.B. (%)	40
Poly Neutro	79
Poly Eosino	1
Poly Baso	1
Petits Lymphos	8
Monocytès	2
Hématies nuclées	1
Métamyélo :	
Méta. Neutro	8
Méta. Eosino	0
Méta. Baso	1

Résistance globulaire :

Hémolyse initiale	5,40
Totale	3,40
Diamètre des héamties	8,5
Volume globulaire	25

Acidité gastrique :

Anachlorhydrie au tubage gastrique.

Résultat :

Elimination normale de la B 12 marquée à 11 %.

Commentaires des observations de 15 à 25

Le groupe des anémies normoblastiques hypochromess comporte onze malades :

1.) Sept malades présentent une anémie par affection gastrique :

— deux gastrectomisés (observations N^{os} 15 et 16) ;
— trois cancers de l'estomac (obs. N^{os} 17, 18 et 19) ;
— un ulcère du bulbe (observation N° 20) ;
— une hernie diaphragmatique (observation N° 21).

2.) Un malade présentant une anémie par EOA de l'angle colique droit (observation N° 22).

3.) Deux anémies nutritionnelles normoblastiques (observations N^{os} 24 et 25).

4.) Une anémie normoblastique hypochrome par hémorragie intestinale (N° 23).

Les sujets correspondent, en général, à des anémies secondaires.

Il s'agit, pour la plupart du temps, de malades anachlorhydriques, soit par suite d'une affection gastrique, ou d'une gastrectomie, soit peut-être, d'origine constitutionnelle.

Dans tous les cas, sauf pour les observations N^{os} 15 et 16, l'épreuve d'élimination de la Vitamine B 12 marquée est strictement normale.

Tous ces sujets semblent jouir d'une sécrétion gastrique satisfaisante malgré les lésions plus ou moins étendues dont leur estomac est le siège.

Cependant, les deux malades gastrectomisés présentent une légère déficience de l'élimination de la B 12 marquée, avec une faible influence du facteur intrinsèque à normaliser cette élimination.

Ces faits sembleraient pouvoir rapprocher de tels sujets de malades atteints d'anémie nutritionnelle.

Observation n° 26 F 3092

Diagnostic :

Anémie normochrome normoblastique par épisodes infectieux répétés.

Jeune femme de 27 ans qui a présenté, en 1942, une primo infection sévère, traitée à l'époque uniquement par le repos pendant deux ans.

En 1947, nouvelle poussée évolutive avec hémoptysie et pleurésie gauche, ayant laissé, comme séquelles, une cavité du sommet gauche et quelques lésions à droite. Un extra-pleural gauche est pratiqué en 1948.

La malade présente actuellement des épisodes pulmonaires infectieux tous les hivers.

Un mois avant son hospitalisation, à la suite d'un nouvel épisode pulmonaire, apparition d'un syndrome anémique avec pâleur, asthénie, anorexie, fièvre vespérale, insomnies, céphalées et perte de poids de six kilos en trois mois.

On ne relève pas de troubles fonctionnels ou organiques au niveau du tube digestif.

Etat gastrique :

1.) Présence de HCl libre dans le suc gastrique.

2.) Radiographies de l'estomac : Estomac allongé verticalement avec ptose réductible du bas fond.

Péristaltisme normal, passage duodénal régulier. Bulbe constamment athrésique, présentant, semble-t-il, un relief muqueux remanié.

Etat hématologique :

Azotémie	0,30
Glycémie (g)	1
Diamètre des hématies (microns)	7,5

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	2.690.000
Hémoglobine	53
Valeur globulaire	1
Diamètre des hématies	7,5
GLOBULES BLANCS : nombre	4.400
Poly neutro	63
Poly éosino	11
Petits lympho	16
Grands lympho	3
Monocytes	6
Plaquettes	280.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	58,5
Série lymphoïde	7
Série histio-monocytaire	1.5
Série rouge : 33	
Pronormoblastes	1
Normoblastes baso	2
Normoblastes poly	7.5
Normoblastes ortho	22.5

Densité cellulaire normale.

Série rouge : réaction normoblastique nette.

Résultat du test de Schilling : Elimination normale de la B 12 marquée à 12 %.

Observation n° 27 H 3373

Diagnostic :

Anémie normochrome par néphropathie grave.
Néphrite azotémique et albuminurique.

Etat clinique :

Il s'agit d'un homme de 45 ans atteint de bacillose certaine (tuberculose ulcérocaséeuse bilatérale), mais surtout de néphrite chronique ancienne albuminurique et azotémique.

Ce malade présente un syndrome anémique : pâleur, asthénie, anorexie sans œdèmes.

Sujet irrégulièrement traité pour tuberculose ulcérocaséeuse des deux sommets, d'allure peu évolutive chez un malade présentant des antécédants de tuberculose ganglionnaire.

Signes rénaux :

Par ailleurs, néphrite hyperazotémique à 2 g, avec albuminurie à 0,50.

La P.S.P. est à 0 à 15 minutes : 6 % à 60 minutes.

Urée urinaire : 6 grammes par litre.

Tubage gastrique :

Présence de HCl libre dans le suc gastrique.

Etat hématologique :

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES :	nombre	2.400.000
	Hémoglobine	50
	Valeur globulaire	1
	Diamètre des hématies	8
GLOBULES BLANCS :	nombre	5.000
	Poly neutro	75
	Poly éosino	3
	Petits lympho	17
	Grands lympho	2
	Monocytes	3
	Plaquettes	240.000

Résultats : Elimination à 8 % de la B 12 marquée. Seulement.

Mais ce faible taux d'élimination doit être corrigé et considéré comme normal, car les néphropathies graves sont des causes d'élimination réduite de la Vitamine B 12 Co. 60.

Observations n° 28 F 3090

Diagnostic :

Anémie normochrome, normoblastique par cancer de l'estomac.

Signes initiaux :

Femme de 48 ans présentant, depuis le mois de juin 1958, une baisse de l'état général. Début marqué par une fièvre à 38° 39° ayant persisté pendant huit jours. Depuis, on observe une chute progressive de l'état général, avec anorexie, pâleur, asthénie, amaigrissement important.

La malade présente, au mois d'octobre, un syndrome douloureux épigastrique avec moelena pendant quinze jours. Elle se plaignait déjà, depuis le mois de juin, de crampes épigastriques non rythmées par les repas.

Signes gastriques :

1.) Tubage : Anachlorhydrie gastrique.

2.) Radiographies :
Estomac dont la portion verticale, côté petite courbure est très déformée, avec un aspect lacunaire étendu depuis la région sous-cardiale à la région de l'antre gastrique.

3.) Gastroscopie :
Première gastroscopie impossible, car après insufflation modérée, il se produit une fissure gastrique avec création d'un pneumopéritoine.
Deuxième gastroscopie : visualisation d'une néoformation gastrique.

NUMERATION FORMULE

GLOBULES ROUGES : nombre	3.690.000
Hémoglobine	75
Valeur globulaire	1
Diamètre des hématies	7.5

GLOBULES BLANCS : nombre	4.500
Poly neutro	67
Poly éosino	9
Petits lympho	19
Grands lympho	4
Monocytes	4
Plaquettes	340.000

MYELOGRAMME

Série blanche granuleuse	58.5
Série lymphoïde	2
Série histio-monocytaire	7.5
Série rouge : 32	
Pronormoblastes	2
Normoblastes baso	0
Normoblastes poly	5
Normoblastes ortho	25

Faible densité cellulaire, éléments déformés. Réaction importante série rouge.

Résultat : Elimination normale de la Vitamine **B** 12 Co. 60 à 12 %.

Commentaires des observations 27 à 28

Le groupe des anémies normochromes, normoblastiques comprend trois malades :

— une anémie par épisodes infectieux répétés (obs. N° 26) ;

— une anémie par néphropathie grave (obs. N° 27) ;

— une anémie par E.O.A. gastrique (obs. N° 28).

Ces malades se comportent normalement vis-à-vis de l'élimination de la Vitamine B 12 marquée.

En effet, les sujets des observations N° 26 et N° 28 éliminent 12 % du produit dans leurs urines de 24 heures.

Quant au dernier malade, atteint de néphrite chronique, il nous faut considérer chez lui le taux de 8 % comme un chiffre d'élimination normale.

Il nous faut donc conclure que l'épreuve à la Vitamine B 12 Co. 60 ne semble pas apporter d'éléments nouveaux au diagnostic des anémies normochromes, normoblastiques.

Conclusion

INTERET DE LA VITAMINE B 12 MARQUEE AU COBALT 60 DANS LE DIAGNOSTIC DES ANEMIES

Nous nous sommes proposés pour but de pratiquer une exploration à la Vitamine B 12 marquée au Cobalt 60 chez 33 malades dont 5 sujets témoins, tous les autres étant des anémiques.

Il nous importait surtout d'étudier le comportement des Biermérien est des sujets atteints d'une anémie pseudo-biermérienne.

Nous avons également jugé intéressant l'examen d'anémiques atteints d'effections gastriques (gastrectomisés, hernie diaphragmatique, cancer de l'estomac) ou digestives (cancer du colon, hémorragies digestives d'étiologie imprécise).

Du point de vue technique, après avoir passé en revue les différentes méthodes généralement employées, nous avons choisi :

1° Le test de SCHILLING, RABINER, consistant en la prise orale d'une faible dose de Vitamine B 12 marquée, entre 0,5 et 2 gammas du produit, tandis que l'on pratique une injection parentérale de Vitamine B 12 ordinaire à 1.000 gammas qui a pour but de saturer le foie, permettant le passage de la vitamine radioactive dans les urines.

Les sujets normaux éliminent ainsi de 11 à 30 % du produit en 24 heures.

2° Dans un nombre plus limité de cas, nous avons utilisé l'épreuve de la fixation hépatique de la Vitamine B 12 Co. 60 selon la technique de GLASS.

Le sujet, soumis à l'expérience, absorbe une petite dose de B 12 marquée, comme dans la méthode urinaire, et huit jours plus tard, on procède à une mesure de la radioactivité hépatique du malade.

Nous exposons nos résultats en les classant sur le plan hématologique en :

Anémies mégaloblastiques :

1.) Anémie mégabloblastique de la maladie de Biermer.
Sept malades explorés.

2.) Anémies mégaloblastiques non biermériennes.
Sept cas.

Anémies normoblastiques :

1.) Anémies hypochromes.

Onze malades.

2.) Anémies normochromes.

Trois sujets soumis à l'épreuve.

1. — *Le groupe des anémies mégaloblastiques Biermériennes* comporte sept malades.

Dans ce groupe, l'épreuve à la Vitamine B 12 marquée permet une confirmation absolue du diagnostic, puisqu'elle met en évidence le trouble physiopathologique de base de l'affection. C'est-à-dire l'impossibilité pour les sujets atteints de maladie de Biermer d'absorber la Vitamine B 12 par déficit en facteur intrinsèque.

Lors de nos manipulations les Biermériens qui n'éliminent pas de B 12 marquée dans leurs urines, voient cette élimination se normaliser si, en même temps que la Vitamine B 12 Co. 60, nous leur administrons une source valable de facteur intrinsèque.

Cette épreuve est d'un très grand intérêt clinique puisqu'elle représente le « signe direct de l'affection ».

D'autre part, elle demeure perturbée en permanence et permet à elle seule le diagnostic chez des sujets apparemment guéris, non anémiques, dont la mégaloblastose médullaire a disparu.

2. *Le groupe des affections mégaloblastiques pseudo-biermériennes* est plus hétérogène.
Il comporte sept malades.

Dans un certain nombre de cas, seule, l'épreuve à la B 12 marquée permet de distinguer ce type d'anémie de la maladie de Biermer proprement dite.

Il s'agit généralement d'anémie nutritionnelle par carences multiples.

Ces malades ont une élimination urinaire très diminuée, mais en général non nulle.

D'autre part, l'apport de facteur intrinsèque n'améliore pas ou modérément cette élimination.

3. — *Le groupe des anémies normoblastiques hypochromes* comporte onze malades.

Ces sujets correspondent, en général, à des anémies secondaires. Il s'agit, la plupart du temps, de sujets anachlorhydriques, soit en raison d'une affection gastrique, soit par gastrectomie, soit peut-être d'origine constitutionnelle.

Dans tel cas, l'épreuve à la B 12 marquée est strictement normale. Ceci montre la persistance de sécrétion de facteur intrinsèque dans les estomacs lésés.

Nous devons cependant souligner que les deux gastrectomisés présentent une légère déficience de l'épreuve qui les rapproche des sujets atteints d'anémie nutritionnelle.

4. — *Le groupe des anémies normochromes,* également secondaires à des affections diverses (cancer de l'estomac, épisodes infectieux répétés, néphrite chronique), se comporte de façon normale, sauf chez un sujet atteint de néphropathie grave, cause pouvant perturber les résultats de l'épreuve.

En résumé :

Nous possédons, avec cette méthode, un moyen relativement simple de diagnostic.

Ce procédé est séduisant car il correspond à un mécanisme pathogénique logique de la maladie de Biermer.

Il semble que nous ayons probablement, avec cette exploration, la clef d'une discrémination souvent très difficile, tant du point de vue clinique qu'hématologique entre la maladie de Biermer et les mégaloblastoses non biermériennes.

Lu et approuvé,
Le Président,
J. OLMER.

Vu et approuvé,
Le Doyen,
G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer
Aix, juillet 1959.
Le Recteur,
J. BLACHE.

Bibliographie

1. MOLLIN. D. L. et ROSS. G.I.M., Vitamin B12 déficiency in the megaloblastic anaemias, Proc. R. SOC. MED., 1954, 47: 428.

2. SUAREZ R. M., SPIES T. D., HERNANDEZ MORALES F. et PEREZ E., A note on the effectiveness of vitamin B.12 in the treatement of tropical sprue in Relapse, BLOOD, 1949, 4: 1.124.

3. PATEL. J. C. et KOCHER. R., Vitamin B.12 in Macrocitic anaemia of pregnancy and the puerperium, BRIT. MED. J., 1950, 1: 924.

4. CHAUDHURI S., Vitamin B.12 in megaloblastic anaemia of pregnancy and tropical nutritional macrocytic anaemia, BRIT. MED. J., 1951, 2: 825.

5. DASGUPTA C. R., CHATTERSEA J. B. et BASU P., Vitamin B.12 in nutritionel macrocytic anaemia, BRIT. MED. J. 1953, 2: 645.

6. WOKES F., BADENOCH J. et SINCLAIR H. M., Serum B.12 concentrations in vegans, 3rd international congress ou nutrition, Amsterdam 1954.

7. MOLLIN D. L., BAKER S. J. et DONIACH I., Addisonian pernicious anaemia without achlorhydria in a young man, BRIT J. MAEMAT, 1.

8. CHAIRT T., ROSENBLUM C. et WOODBURY D. T., Biosenthesis of radioactive vitamin B.12 containing cobalt 60, Science, 1950, III : 601.

9. SMITH E. L. HOCKENHULL D. J. D. et QUILTER A. R. J., Tracer studies with the B.12 vitamins. Biosynthesis of vitamin B.12 labelled with co. 60 and P.32, BIOCHEM. J., 1952, 52 : 387.

10. BRADLEY J. E., SMITH E. L., BAKER S. J. et MOLLIN D. L., The use of radioactive isotope of cobalt CO. 58 for the preparation of labelled vitamin B.12, LANCET, 1954, 2 : 476.

11. SMITH E. L., BRADLEY J. E. et MOLLIN D. L.

12. FANTES K. H., PAGE J. E., PARKER L. F. J. et SMITH E. L., Cristalline anti pernicious anaemia factor from liver, PROC. ROY. SOC. B., 1955, 136 : 592.

13. MADDOCH A. G. et COELHO F. P., The retention of cobalt 60 in vitamin B.12, J. CHEMICAL SOC., 1954, 4.702.

14. HEINLE R. W., WELCH A. D., SCHARF V., MEACHAM G. C. et PRUSOFF W. H., Studies of excretion (and absorption) of CO.60 labelled vitamin B.12 in pernicious anaemia ; TRNS. ASS. AMER. PHYCNS., 1952, 65 : 214.

15. SCHILLING R. F., Intrinsic factor studies II, the effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamine B.12, J. LAB. CLIN. MED., 1953, 42 : 860.

16. GLASS G. B. J., BOYD J. J., GELLIN G. A. et STEPHANSON L., Uptake of radioactive vitamin B.12 by the liver in humans : test for measurement of intestinal absorption of vitamin B.12 and intrinsic factor activity, ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS., 1954, 51 : 251.

17. SWENDSEID M. E., HALSTED J. A. et LIBBY R. L., Excretion of cobalt 60 labelled vitamin B.12 after total gastrectomy, PROC. SOC. EXP. BIOL., N. Y., 1953, 83 : 226.

18. MEYER L. M., Oral administration of CO.60 vitamin B.12 in pernicious anaemia, PROC. SOC. EXP. BIOL., N. Y. 1953, 82 : 490.

19. CALLENDER S. T., TURNBULL A. et WAKISAKA G., Estimation of intrinsic factor of castle by use of radioactive vitamine B.12, BRIT. MED. J., 1954, 1 : 10.

20. BAKER S. J. et MOLLIN D. L., The relationship between intrinsic factor and intestinal absorption of vitamin B.12, BRIT. J. HAEMAT., 1955 a, 1 : 46.

21. CALLENDER S. T. et EVANS J. R., The absorption and excretion of vitamine B.12, Discussion, Biochemical Society Symposium : The Chimistry of vit. B.12, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS.

22. MOLLIN D. L. et BAKER S. T., The absorption and excretion of vit. B.12, Biochemical Society Symposium : The Chemistry of vitamin B.12, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS.

23. BERK L., CASTLE W. B., WELCH A. D., HEILE R. W., AUKER R. et EPSTEIN M., Observations on etiologie relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia : activity of vitamin B.12 as food (extrinsic) factor, NEW ENGL. J. MED., 1948, 239 : 911.

24. CASTLE W. B., Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anaemia, NEW ENGL. J. MED. 1953, 249 : 603.

25. CALLENDER S. T., TURNBULL A. et WAKISAKA G., Intrinsic factor after total gastrectomy, CLIN. SCI., 1954, 13 : 221.

26. CASTLE W. B., TOWNSEND W. C. et HEATH C. w., Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia III : Nature of reaction between normal human gastric juice and beef muscle leading to clinical improvement and increased bllod formation similar to effect of liver feeding, AMER. J. MED. SCI, 1930, 180 : 305.

27. FOX H. · et CASTLE W. B., Observations on etiologic erlationship of achylia gastrica to pernicious anaemia ; 9 : difference in site of secretion of intrinsic factor in hog and human stomach, AMER. J. MED. SCI., 1942, 203 : 18.

28. GLASS G. B. J., BOYD L. J. et STEPHANSON L., Intestinal absorption of vitamin B.12 in humans as studied by isotope technique, PRC. SOC. EXP. BIOL., N. Y., 1954, 86 : 522.

29. GLASS G. B. J., BOYD J. J., GOLDBLOOM A. A. et ROSEN S., Effect of intrinsic factor on intestinal absorption of B.12 in aged people, FED. PROC., 1955, 14 : 57.

30. GLASS G. B. J., BOYD L. J., STEPHANSON L. et JONES E. L., Metabolic interrelations between intrinsic factor and vitamin B.12 : B.12 absorption at varied intrinsic factor doses, PROC. SOC. EXP. BIOL., N. Y., 1955, 88 : 1.

31. GLASS G. B. J., BOYD L. J., GELLIN G. A. et STEPHANSON L., Uptake of radioactive vitamine B.12 of liver in humans. Test for measurement of intestinal absorption of vitamine B.12 and intrinsic factor activity, ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS., 1954, 51 : 2551.

32. BONARD E. C. et INDEMINI M. (Genève), Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 7 mars 1959, p. 251, 255.

33. BESANÇON F., LOUERDO A., AFIFI F. et FAUVERT R., La vitamine B.12 radioactive appliquée au diagnostic de l'anémie pernicieuse. PATHOLOGIE ET BIOLOGIE, janvier 1959, p. 116.

34. DAVIS L. J. and BROWN A., The Megaloblastics anaemias.

35. BESANÇON François Jean Louis Justin. Thèse 1955 (23.5). Etudes cliniques et biologiques sur l'anémie pernicieuse.

36. BEST W. R., WHITE W. F., ROBBINS K. C., LANDMANN w. A., STECHMAN S. L., Etudes sur l'excrétion urinaire de la vitamine B.12 CO.60, dans l'anémie pernicieuse pour déterminer le dosage actif des concentartions de facteur intrinsèque. Pages 338, 351.

37. GLASS G. B., Assimilation intestinale et mise en dépôt hépatique de la vitamine B.12 radioactive, Déductions pratiques pour le traitement par voie bucale des états de carence en vitamine B.12. THERAPIE 1955, 10; 425, 443.

38. BESANÇON FRANÇOIS, LXXVII Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences. Namur 1520, juillet 1958.

39. HAUSWALD ROBERT. Thèse de Strasbourg N° 0, 1957. Contribution à la symptomatologie digestive de l'anémie de biermer. Les troubles de l'absorption intestinale.

40. MOLLIN D. L. et SMITH E. L., Absorption de la vitamine B.12 et pathogénie de la carence en vitamine B.12.
Actes de la Conférence Internationale sur l'utilisation de l'énergie atomique à des fins pacifiques. Volume X : Les isotopes radioactifs et les rayonnements nucléaires en médecine, p. 541, 549. Nations Unies, Genève 1956.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même, sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.